

L'ETAT ACTUEL de la Chimio prophylaxie du Paludisme



THESE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement le 26 Avril 1938

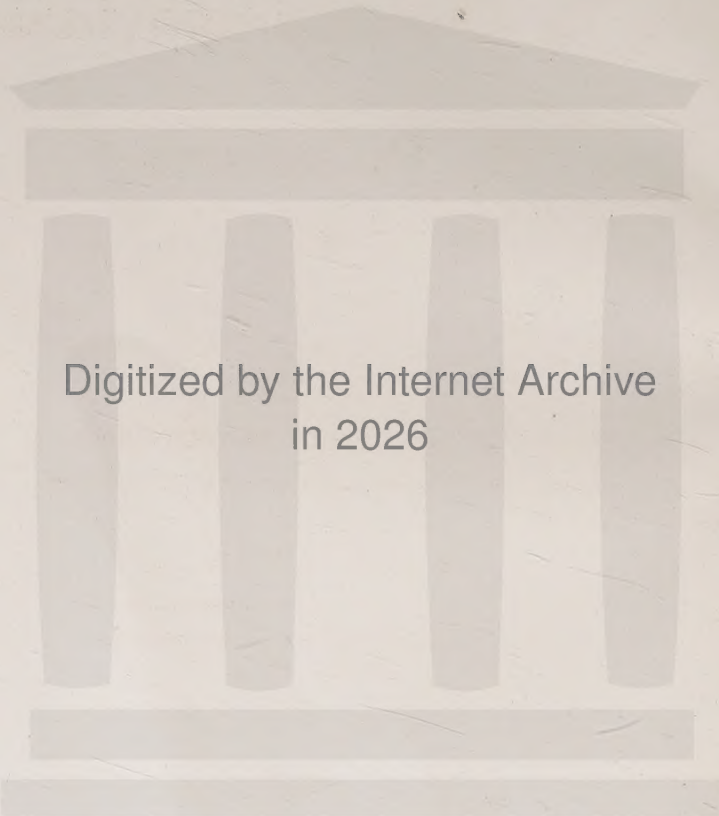
par

René ATTIA

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux d'Alger
né le 8 Septembre 1912 à Aumale (Algérie)

MEMBRES DU JURY :

MM. SENEVET, Professeur de Parasitologie et de Zoologie médicale	Président
PINOY, Professeur de Bactériologie	} Juges
PORTES, Professeur de Physique médicale	
LACROIX, Agrégé (Médecine)	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

L'ETAT ACTUEL de la Chimio prophylaxie du Paludisme



THESE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement le 26 Avril 1938

par

René ATTIA

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux d'Alger
né le 8 Septembre 1912 à Aumale (Algérie)

MEMBRES DU JURY :

MM. SENEVET, Professeur de Parasitologie et de Zoologie médicale	Président
PINOY, Professeur de Bactériologie	} Juges
PORTES, Professeur de Physique médicale	
LACROIX, Agrégé (Médecine)	

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

DOYEN MM. LEBLANC (*, I. ☼).
DOYEN HONORAIRE HERAIL (*, I. ☼).
ASSESEUR COSTANTINI (*, ☼, I. ☼).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. *, ☼, I. ☼).
Clinique gynécologique	CABANES (*, ☼, I. ☼).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI *, ☼, I. ☼).
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ☼, ☼, O. ☼).
Clinique médicale et hygiène infantile ..	GILLOT (I. ☼).
Médecine légale	GIRAUD (O. *, ☼, I. ☼).
Clinique obstétricale et puériculture du	
premier âge	LAFFONT (O. *, ☼, I. ☼).
Anatomie	LEBLANC (*, ☼, I. ☼).
Thérapeutique	LEBON (*, ☼, A. ☼).
Clinique chirurgicale infantile et d'ortho-	
pédie	LOMBARD (*, ☼, I. ☼).
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (A. ☼).
Pharmacie	MUSSO (*, I. ☼).
Bactériologie	PINOY (*, I. ☼).
Clinique psychiatrique	POROF (I. ☼).
Physique médicale	PORTES (*, ☼, I. ☼).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ☼).
Clinique des maladies des pays chauds,	
des maladies syphilitiques et cutanées..	RAYNAUD (*, ☼, I. ☼).
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (☼, I. ☼).
Physiologie	TOURNADE (O. *, ☼, I. ☼).
Histologie et embryologie	COURRIER (*, ☼, I. ☼).
Chimie générale pharmaceutique et toxi-	
cologie	WUNSCHENDORFF (I. ☼).
Clinique ophtalmologique	TOULANT *, ☼, A. ☼).
Hygiène, hydrologie et climatologie ...	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, ☼, I. ☼) MM. HERAIL (* I. ☼).
POUJOL (* I. ☼). WEBER (* ☼ I. ☼).

CHARGE DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie ABOLKER (*, ☼, I. ☼).

AGREGES

Médecine	} BENHAMOU (☼, ☼, A. ☼). LACROIX (A. ☼). N...
Histologie	
Chirurgie	
Obstétrique	} SABADINI MOGGI (*, I. ☼). HOUEL (*, ☼, I. ☼).
Anatomie pathologique	
Anatomie	
Chimie médicale	N...
Histoire naturelle pharmaceutique	RIBET (☼, A. ☼).
Pharmacie	N...
	ROQUES (I. ☼).
	MONNET

AGREGES LIBRES

Physiologie BATTEZ.
Chirurgie FERRARI (I. ☼).
DUBOUCHER (I. ☼).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A LA MEMOIRE DE MES GRAND-PARENTS

A MA MERE, A MON PERE

En témoignage de profonde affection

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRERE

A MES FRERES

A MES ONCLES, A MES TANTES

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE DOCTEUR SENEVET

PROFESSEUR DE PARASITOLOGIE ET ZOOLOGIE MÉDICALE

Vous nous avez confié le sujet de cette thèse et vous avez veillé à sa réalisation avec un soin bienveillant.

Daignez accepter l'hommage sincère de notre admiration et de notre reconnaissance dévouée.

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR PINOY

MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ LACROIX

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

Je dédie cette thèse

INTRODUCTION

Les nouvelles données en paludologie, obtenues au cours de ces dernières années, grâce aux expériences réalisées sur les animaux de laboratoire ainsi qu'aux observations recueillies dans le traitement de la paralysie générale, nous ont enseigné qu'on ne peut plus parler, de nos jours, d'un agent antipaludique tout court.

L'efficacité des antipaludiques doit être jugée d'après l'action exercée sur les différentes variétés de paludisme ainsi que d'après l'influence qu'ils ont sur les diverses formes évolutives des plasmodies responsables de l'infection paludéenne.

A l'heure actuelle on distingue des médicaments agissant sur les formes asexuées des agents pathogènes, ce sont les médicaments schizonticides ; des médicaments détruisant les formes sexuées de ces agents ce sont les médicaments gamétocides, des médicaments agissant sur la forme parasitaire inoculée à l'homme par la piqûre de l'anophèle, ce sont des médicaments sporozoïticides ; et enfin des médicaments antisperogoniques.

Ainsi la chimioprophylaxie α , au cours de ces dernières années, énormément étendu son champ d'action.

Une revue générale des travaux antérieurs nous a paru nécessaire et utile aussi bien, au praticien qui ne peut se tenir au courant de toutes les publications, qu'au chercheur qui a besoin de connaître tous les travaux qui l'ont précédé.

Nous ne présenterons pas dans ce travail les résultats d'expériences personnelles sur la chimioprophylaxie du paludisme.

Nous nous sommes simplement efforcés de rassembler les différents éléments singulièrement épars, ayant trait à l'état actuel de cette chimioprophylaxie, espérant par cette mise au point contribuer pour une faible part à une œuvre utile.

Au cours de notre exposé nous envisagerons successivement :

Les buts de la chimioprophylaxie ;

Les moyens dont nous disposons à l'heure actuelle, c'est-à-dire : l'arsenal thérapeutique, et enfin l'orientation de la chimioprophylaxie depuis la découverte des médicaments synthétiques.

CHAPITRE I

LES BUTS DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE

L'homme est à l'heure actuelle le seul réservoir de virus connu du paludisme. Il en résulte que si l'on pouvait arriver à tuer l'hématozoaire dans l'organisme de tous les paludéens d'une région, les anophèles ne pouvant plus s'infecter deviendraient inoffensifs.

D'autre part le paludisme est transmis de l'homme malade, réservoir de virus, à l'homme sain par l'anophèle, il est évident que si l'on arrive à protéger l'individu indemne contre l'inoculation d'hématozoaires par piqûres d'anophèles infectées on aura arrêté l'infection palustre.

La chimioprophylaxie se propose donc deux buts : d'une part, agir sur le réservoir de virus de façon à le stériliser : c'est l'action stérilisante, d'autre part protéger l'homme sain contre les piqûres d'anophèles infectées c'est l'action prophylactique.

Il est évident que l'une de ces deux méthodes, si elle était parfaite, suffirait à briser la chaîne parasitaire « homme malade-anophèle-homme sain ».

Il en est de même des méthodes antianophéliennes qui tendent à supprimer le vecteur du paludisme.

Nous n'entrerons pas ici dans une discussion à propos des avantages des mesures d'assainissement sur les mesures médicamenteuses. En effet, cette question ne peut être tranchée par des considérations générales, mais sa solution dépend des conditions locales particulières. Certes la lutte contre l'anophèle est dans bien des régions la méthode la moins chère, la plus rationnelle ; dans d'autres régions par contre, la lutte contre le moustique serait trop onéreuse et l'assainissement se heurterait à des difficultés d'ordre technique (drainage, anéantissement des larves...).

Pour beaucoup de ces régions la seule voie praticable est la chimioprophylaxie qui est devenue facilement réalisable grâce à la découverte des nouveaux médicaments synthétiques.

CHAPITRE II

LES MOYENS DONT DISPOSE LA CHIMIOPROPHYLAXIE : L'ARSENAL THERAPEUTIQUE

Le Quinquina

HISTORIQUE :

De même que l'huile de chaulmoogra était connue pour ses vertus curatives par les indigènes des pays où régnait la lèpre, de même il semble que les indigènes du Pérou aient de tout temps usé des propriétés bienfaisantes de l'écorce du quinquina. Ces derniers faisaient usage de l'écorce depuis un temps immémorial et l'appelaient « quinaquina » ce qui veut dire écorce, écorce ou l'écorce par excellence.

C'est grâce à la guérison de la Vice-Reine du Pérou, la comtesse de Chinchon, que commença la vulgarisation de la poudre. La Vice-Reine enthousiasmée des effets du quinquina ordonna des distributions de la poudre dénommée alors « poudre de la Comtesse ».

Ce furent les pères jésuites qui intensifièrent l'exportation du quinquina vers le vieux monde.

Un malade illustre, le Dauphin de France, futur Louis XIV guéri aussi d'une fièvre intermittente, acheta très cher aux jésuites la formule du fameux secret indien et la rendit immédiatement publique.

En 1663, le médecin génois Sébastien BADOS faisait une étude pharmacodynamique du quinquina et mentionnait ses qualités fébrifuges.

COMPOSITION --- PROPRIETES :

Celle-ci varie selon la provenance de l'écorce dont on tire l'extrait, on peut en donner la composition moyenne suivante :

80 % d'alcaloïdes cristallisables se répartissant en :

quinine	15	pour cent
quinidine	5	» »
cinchonine	25	» »
cinchonidine	35	» »

20 % d'alcaloïdes non cristallisables.

La poudre de quinquina est douée de propriétés complètes et variées par la totalité des alcaloïdes qui la composent :

La quinine est antiparasitaire et fébrifuge ;

La cinchonine est fébrifuge ;

La quinidine régularise le système nerveux cardiaque et est douée elle aussi, de propriétés fébrifuges.

L'ensemble de ces alcaloïdes a une action tonifiante sur l'organisme, excitant l'assimilation, favorisant les échanges et les combustions.

APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

A l'heure actuelle le quinquina n'est plus employé dans le traitement des formes aiguës du paludisme. Son action tonifiante sur l'organisme est encore utilisée dans le paludisme chronique chez les sujets asthénisés et anémiés. Mais même dans le traitement de ces formes torpides d'autres produits, tels que les sels arsenicaux, la strychnine et la noix de Kola sont venus concurrencer sérieusement le quinquina.

La Quinine

HISTORIQUE :

Si le quinquina était doué d'une action générale appréciable si, ses propriétés antianémiques, régulatrices du cœur, stimulantes de la nutrition et de l'assimilation, dues à la totalité de ses alcaloïdes conféraient à la plante une valeur première, il est évident que son action antiparasitaire propre ne satisfaisait pas, aussi fut-on conduit à rechercher et à isoler le principe actif du quinquina.

PELLETIER et CAVENTOU isolèrent en 1820 le principe actif du quinquina et lui donnèrent le nom de quinine. C'est ANTONINI à Alger et surtout MAILLOT qui employèrent en clinique cet alcaloïde dont l'utilisation se généralisa rapidement.

MODE D'ACTION

C'est un lieu commun que de répéter avec Patrick MANSON que « ne pas utiliser la quinine dans le paludisme est une coupable légèreté ».

Il faut proclamer nettement l'action schizonticide de la quinine sur les trois espèces de plasmodies : **vivax**, **malariae** et **falciparum**.

La quinine a de plus, une action assez nette sur les gamètes du **Plasmodium vivax** et du **Plasmodium malariae**. Malheureusement son action est nulle sur les gamètes du **Plasmodium falciparum**.

Quel est le mécanisme de l'action antiparasitaire de la quinine ? La quinine est un désinfectant médiocre in vitro même vis-à-vis de l'hématozoaire sur lequel son action est si spécifique in vivo. La quinine ne tue l'hématozoaire in vitro qu'à une concentration supérieure à 1/3000°. Or d'après les calculs les plus autorisés, la concentration de la quinine dans le courant circulatoire ne dépasse pas 1/20.000°.

Divers auteurs ont tenté d'expliquer sous quelle influence ce médicament devient si actif.

La théorie actuellement la plus en faveur, tenant compte que la quinine hydratée est fluorescente est celle qui considère que la quinine agit en tant que corps radioactif.

RAFAEL-COMENGE GERPE explique ainsi la radioactivité de la quinine : « La quinine excite à petites doses la vitalité cellulaire, causant en revanche, à fortes doses, la mort de la cellule en détruisant tout d'abord, de la même manière que le radium, son pouvoir germinatif. De cette façon se laisse entrevoir son action sur la plasmodie, la diapédèse, etc... ».

Cette théorie en vertu de laquelle la quinine devrait ses propriétés à sa radioactivité est très séduisante. Elle explique comment, sans grandes vertus désinfectantes, elle peut détruire le schizonte du paludisme, comment elle peut être un antiinfectieux malgré la leucopénie qu'elle provoque, et elle explique cette leucopénie elle-même par le fait que cette radio activité s'exerce sur le pouvoir germinatif du système réticulo-endothélial. (MAAREK).

MODE D'ADMINISTRATION --- POSOLOGIE :

La quinine est prescrite sous plusieurs formes : chlorhydrate, sulfate, formiate, bromhydrate. Il existe deux chlorhydrates : le neutre, très soluble, le basique qui l'est beaucoup moins.

Elle est administrée par toutes les voies : **per os** en injections intramusculaires, intraveineuses, en lavements. Notre travail se bor-

nant à l'étude de la prophylaxie, nous n'étudierons pas dans le détail ces différentes voies d'administration de la quinine non plus que les différentes posologies proposées dans la thérapeutique antipalustre ; nous indiquerons les doses de quinine employées et la voie utilisée au cours de notre étude de l'action stérilisante et de l'action préventive de la quinine.

ACTION STERILISANTE DE LA QUININE

PRINCIPES DE LA STERILISATION DU RESERVOIR DE VIRUS :

Vis-à-vis du réservoir de virus la quininisation tend à diminuer le parasitisme sanguin des porteurs de germes, jusqu'à les rendre incapables à infecter les anophèles.

En Algérie la méthode employée à cet effet, consiste à faire absorber de petites doses journalières de quinine aux individus qui constituent, ou sont susceptibles de constituer ces réservoirs de virus, c'est-à-dire à tous les enfants indigènes âgés de moins de 15 ans, sans discrimination préalable entre les sujets infectés et ceux qui ne le sont pas. On réalise ainsi tout à la fois la prophylaxie clinique à l'égard des indemnes et le traitement ou tout au moins le « blanchiment » des porteurs de germes.

Cette quininisation fonctionne depuis 30 ans selon les règles établies par l'Institut Pasteur d'Algérie. Elle est effectuée à l'intérieur et autour des agglomérations protégées, dans la zone d'activité des anophélines c'est-à-dire dans un rayon de 2 km pendant l'époque favorable à la transmission du paludisme : du 1^{er} mai au 30 novembre sur le littoral, du 1^{er} juin au 31 octobre sur les Hauts-Plateaux.

A l'heure fixée et selon l'itinéraire établi par le Médecin du service antipaludique, un agent rétribué, recruté sur place, fait la distribution journalière de la quinine : une chocolatine de 10 cg d'aristochine à chaque enfant de moins d'un an, une dragée rose de bichlorhydrate de quinine aux enfants de 4 à 12 ans, deux dragées à ceux de 12 à 15 ans.

Les sujets soumis à la quininisation sont inscrits dans l'ordre de l'itinéraire par rang d'âge dans chaque famille, sur un carnet comprenant autant de colonnes qu'il y a de jours dans le mois.

Cette prophylaxie par la quininisation méthodique des réservoirs

de virus a parfois subi le reproche d'être coûteuse, en fait telle qu'on la pratique en Algérie, elle n'entraîne pas des dépenses excessives tant en médicaments qu'en personnel. (COLLIGNON).

En principe tous les porteurs de germes devraient être traités par un médecin comme des malades en accès. Actuellement dans beaucoup de régions l'action thérapeutique du médecin ne peut s'exercer directement que dans un faible rayon et sur un nombre limité de paludéens. Il faut donc recourir à un mode de quininisation automatique, suffisamment efficace, inoffensif et facilement accepté par les conservateurs de virus (Et. SERGENT).

ACTION DE LA QUININE :

La quinine est un médicament essentiellement schizonticide, son action gaméticide est nulle ou très faible. DECOURT a montré par l'expérimentation l'action de la quinine sur les schizontes et les gamètes : 68 malades porteurs de **Plasmodium falciparum** ont été traités par la quinine, tous avaient de nombreux schizontes (5 à 50 par champ en goutte épaisse) et des gamètes (1 par 2 champs en moyenne).

Le formiate de quinine a été injecté par voie intramusculaire à la dose de 2 grammes par injection, pour les 2 premières injections ensuite de 1 g. 50 par injection, tous les malades ont reçu au moins 6 injections. Après traitement on n'a plus trouvé de porteur de schizontes mais 67 malades sur 68 restaient porteurs de gamètes, ces gamètes étaient aussi nombreux qu'avant le traitement, et conservaient leur aspect morphologique normal.

Malgré son inefficacité sur les formes sexuées du **Plasmodium falciparum**, qui jouent un rôle, peut-être capital dans les rechutes, certain dans les nouvelles infestations et la conservation du réservoir de virus, la quinine, n'en possède pas moins une action dans la diminution des différents index témoignant de l'importance du réservoir de virus.

LES RESULTATS :

VAN DEN BRANDEN rapporte qu'à Léopoldville 92 % des enfants de 1 à 12 ans étaient infectés. Après l'institution de la quini-

nisation à la dose de 0,40, 1 fois par semaine pendant toute l'année, le nombre des infectés tomba rapidement.

SCHEWITZ et BAUMANN arrivent à des conclusions identiques. A Stanleyville 100 % des enfants étaient infectés, la dose journalière de quinine de 0,40 fut donnée par périodes de 2 mois. Les résultats obtenus furent bons et les auteurs concluent que pour obtenir une cure radicale et une prophylaxie permanente il serait nécessaire de continuer indéfiniment la méthode précédente.

LEGER (m) et BEDIER (E) rapportent les résultats obtenus par la quininisation dans les écoles de Dakar. « Les enfants des écoles de Dakar ont reçu 0,25 de chlorhydrate de quinine trois fois par semaine du mois d'octobre 1922 au mois de juillet 1923. L'index parasitaire était ainsi fixé avant la quininisation.

Enfants de moins de 10 ans, 43,7 %

Enfants de plus de 10 ans, 30 %

Au moins de juillet 1933 les examens de sang ont donné :

Enfants de moins de 10 ans, 23 %

Enfants de plus de 10 ans, 22 %

La comparaison des index établis en 1922 et 1923 montre que la distribution de quinine aux écoles de Dakar a réduit de près de moitié la proportion des porteurs de germes paludéens. Il semble que l'action stérilisante aux doses médicamenteuses employées se soit faite sentir surtout sur les hématozoaires de la quarte et de la tierce bénigne.

La quininisation mise en œuvre par le Médecin Inspecteur RIGOLET a donc donné des résultats encourageants.

Il importe de la continuer avec persévérance et de l'étendre en trouvant le moyen de ne pas interrompre la prise du médicament durant les vacances scolaires qui sont justement les mois où l'endémie palustre est à son maximum ».

ET. SERGENT et A. CATANEI ont largement expérimenté la quininisation en Algérie :

Nous avons suivi pendant 3 années, 178 paludéens soumis à la quininisation quotidienne de mai à décembre. La comparaison des résultats obtenus avec ceux fournis par l'étude épidémiologique du paludisme dans une agglomération indigène non traitée démon-

tre l'efficacité de la quininisation pour la réduction du réservoir de virus paludéen.

« Sur 1245 indigènes parasités, écrit JAMOT (E) traités par la quinine 97 % ont été stérilisés mais quel que soit le médicament employé et la dose administrée dans aucun village nous n'avons pu obtenir la stérilisation absolue ».

LES RECHUTES :

Comme foyers d'extension de la maladie les rechutes sont pour une grande part un facteur important dans la conservation du réservoir de virus : car un paludéen qui n'est pas guéri reste dangereux pour son entourage. La prophylaxie doit s'efforcer, non seulement d'empêcher les infestations nouvelles mais aussi de rétablir l'état sanitaire des populations atteintes par le paludisme en supprimant les rechutes.

L'action de la quinine sur la fièvre est frappante mais son effet n'est trop souvent pas durable. Les rechutes se produisent aux premiers mois si le traitement est de courte durée, aux 6^e-8^e mois, en cas de traitement plus prolongé. Ces rechutes après traitement par la quinine sont connues depuis longtemps et les médecins, il y a un siècle et demi conseillaient la prolongation du traitement notamment au jour présumé des accès. (SYDENHAM).

Le professeur MANSON-BAHR insiste sur la nécessité d'un traitement contre les rechutes (antirelapse treatment) et il fait prendre 10 grains (0,60) de quinine pendant 6 semaines. « Le but est d'extirper complètement les derniers parasites restant avec un bombardement quotidien de quinine. Malheureusement, ce but n'est pas toujours atteint.

La thérapeutique quinique du paludisme, pour de nombreux auteurs (TANON, CAMBESSEDES et Ph DECOURT) consiste en un traitement de la phase fébrile et un deuxième traitement d'une durée variable de 4 jours à plusieurs mois qui vise à supprimer les rechutes.

Ce traitement est loin de réaliser une « Thérapia magna stérilisans » et les meilleures techniques d'administration peuvent être suivies de rechutes. Le taux de ces reprises de la maladie varie suivant les conditions de l'expérimentation et elles tendent à être constantes si l'épidémie est grave et la résistance des malades déficiente. (SZEKER).

Au cours de l'année 1916 M. ABRAMI a traité, en Macédoine 1980 paludéens dont 460 par la méthode classique qui consiste 1° à traiter les attaques fébriles par 1 gr. 50 de quinine par jour jusqu'à la disparition de la fièvre et 2° à prévenir les rechutes par des cures quiniques hebdomadaires poursuivies en période apyrétique ; je n'ai pas vu une seule attaque enrayée par le traitement ».

« Quant à la seconde indication thérapeutique à savoir, la prévention des rechutes par les cures quiniques intercalaires elle a été également impossible à réaliser. Plus de 50 sujets ont été soumis dans mon service à l'injection quotidienne de 1 gr. 50 à 2 gr. de quinine-uréthane, pendant toute la période apyrétique. Celle-ci n'en a pas été allongée, et la rechute s'est montrée fatale en plein traitement préventif rendant ainsi illusoire la continuation d'une méthode basée sur des cures hebdomadaires successives ».

A l'Institut de Médecine tropicale de Hambourg le taux de rechutes constatées après le traitement par la quinine est de 20 à 30 % pour la fièvre tierce maligne.

En Espagne, SADI de BUEN constate 30 % de rechutes après la quinine. LEISERMANN en Ukraine constate des chiffres analogues (25 à 30 %).

En Roumanie où 75 % de fièvres palustres sont causées par le *Pl. vivax*, 10 % par le *Pl. malarice*, le reste étant du paludisme tropical le taux de rechutes noté est sensiblement plus élevé. CORNELSON a 50 % d'échec par le traitement quinique. ZAPOROJAN sur 972 cas traités à l'hôpital au cours de l'année 1930 note 50 % de rechutes.

A Singapore (Malacca) DUNCAN a traité par la quinine 3.952 paludéens dont 2.525 furent régulièrement suivis, chaque malade recevait 30 grains (1 gr. 80) de quinine pendant 3 jours, puis 20 grains (1 gr. 20) pendant 7 jours. Le malade quittait ensuite l'hôpital et continuait le traitement quinique à raison de 15 à 20 grains par jour pendant un mois. Les résultats ont été les suivants :

Fièvre tierce bénigne	52,5 % de rechutes
Fièvre tierce maligne	39,2 % de rechutes
Formes mixtes	20 % de rechutes

BARROWMANN en Malaisie a montré d'une façon évidente l'influence de la durée du traitement sur la production des rechutes.

235 paludéens sont traités pendant un temps très court en donnant 30 grains de quinine pendant 10 jours.

Le pourcentage des rechutes a été pour la fièvre tierce bénigne de 93 % pour la tierce maligne 87 %.

Un deuxième groupe de malade a été traité pendant 100 jours à raison de 30 grains de quinine pendant 10 jours, puis 15 grains pendant 3 mois.

Le pourcentage des rechutes a été alors de 29 % pour la fièvre tierce bénigne et de 12 % pour la fièvre tierce maligne.

Il ressort de ces exemples choisis dans des régions très différentes que la thérapeutique quinique du paludisme est un traitement à longue haleine et même poursuivie pendant des mois, des rechutes peuvent se produire dans la proportion de 20 à 57 % et même 70 % (dans les régions hypérendémiques des Indes) pour la fièvre tierce bénigne et 10 à 39 % pour la fièvre tierce maligne (SZEKER).

ACTION SUR L'HOMME SAIN

La Quinine prophylactique

GENERALITES :

Quininiser préventivement signifie administrer la quinine à une personne saine qui est exposée à l'inoculation du paludisme par des anophèles infectés.

Le problème de la quinine préventive, particulièrement étudié au cours de la grande guerre, à l'Armée d'Orient, a soulevé jusqu'à ces dernières années de nombreuses polémiques, certains auteurs niant toute valeur à la méthode, d'autres en faisant une arme prophylactique de **premier plan**.

A l'heure actuelle on distingue :

La prophylaxie causale qui a pour but la destruction des sporozoïtes inoculés avant leur transformation en schizontes.

La prophylaxie clinique, qui ne vise pas à empêcher l'infection, mais les manifestations cliniques du paludisme. Tous les auteurs sont maintenant d'accord pour admettre l'échec de la quinine dans la prophylaxie causale, au contraire les avis diffèrent quant à la valeur de la quinine en prophylaxie clinique.

LA PROPHYLAXIE CAUSALE : LA DESTRUCTION DES SPOROZOÏTES :

Un agent prophylactique efficace doit supprimer la phase évolutive du parasite qui est inoculé dans le sang humain par l'anophèle à savoir les sporozoïtes. Seuls les médicaments permettant de réaliser cette condition peuvent être considérés comme prophylactique antimalariques dans le sens propre du terme.

WARRINGTON YORK et MACFIE ont montré expérimentalement en 1925 que la quinine à la dose de 2 gr. pendant huit jours ne pouvait prévenir le paludisme inoculé par les moustiques.

HANSHELL signale l'insuccès de la quinine dans la prévention de la tierce maligne : une dose de 0,40 de quinine est donnée régulièrement à des sujets indemnes de paludisme, tous les soirs. Ces sujets sont piqués par des anophèles infectés de **Plasmodium falciparum**, tous sans exception contractent une fièvre typique après la piqûre des moustiques. HANSHELL en déduit que la quinine préventive n'empêche pas le développement des sporozoïtes du **Plasmodium falciparum** chez l'hôte humain.

Au cours de ces dernières années, JAMES et ses collaborateurs à Londres, ont effectué des essais intéressants visant la mise en œuvre d'une prophylaxie antipaludéenne médicamenteuse. A cet effet JAMES s'est servi, partie de paralytiques généraux destinés au traitement malaria-thérapique, partie de volontaires qui voulaient se soumettre à l'expérience.

Ces sujets ont été traités d'abord la veille de l'inoculation, puis le jour même de l'inoculation par les divers médicaments. Les premiers essais réalisés avec la quinine, ont montré que la quinine ne peut en aucun cas empêcher l'éclosion de l'infection.

D'autres essais ont été réalisés avec la plasmochine et l'atébrine. Nous verrons plus loin les résultats obtenus.

Ainsi : la quinine administrée à l'homme sain dans le but de détruire les sporozoïtes inoculés dans le sang humain, s'est montrée complètement inefficace.

LA PROPHYLAXIE CLINIQUE :

La prophylaxie clinique du paludisme ne vise pas à empêcher l'infection mais les manifestations cliniques du paludisme.

Elle doit avant tout rester inoffensive. La méthode de choix consiste à administrer une dose quotidienne de 0,40 de quinine, cette dose devra être absorbée pendant toute la durée du séjour dans une région impaludée et durant plusieurs mois après qu'on l'aura quittée (YANN TANGUY).

Ed. et Et. SERGENT précisent ainsi les avantages de cette prophylaxie : « On ne peut actuellement dire si la quinine en solution dans le sang empêche l'infection ou la guérit à mesure qu'elle se produit. Quoi qu'il en soit quatre faits sont certains :

1° On ne peut pas compter que la quinine préventive même bien prise protège absolument et dans tous les cas contre l'infection palustre (aux doses tolérables par l'organisme) ;

2° Lorsque l'infection se déclare malgré la quininisation, elle ne revêt jamais le caractère pernicieux ;

3° Les résultats de la quininisation préventive dépendent de la multiplicité ou de la rareté des inoculations. L'état de résistance ou de fatigue du sujet, la méthode et les doses de la quininisation ;

4° La quinine s'éliminant rapidement, la méthode d'administration quotidienne est préférable. Le meilleur moment pour l'ingestion est le repas du soir pour que la quinine se trouve au maximum de concentration dans le sang aux heures de plus grande activité des anophèles et pour que les légers malaises dus à la quinine passent inaperçus pendant le sommeil.

On doit prendre la quinine préventive pendant toute la saison fiévreuse (dans le bassin méditerranéen pendant 7 mois du 1^{er} mai au 30 novembre) et continuer la quininisation pendant 15 jours après avoir quitté le pays fiévreux.

La quinine préventive empêche certains des accidents graves de la phase aiguë. Si l'infection n'est pas totalement jugulée elle est rendue latente d'emblée, prémunissant le sujet contre les réinoculations c'est l'acclimatement sans risques. Tant qu'elle dure la quininisation fait donc gagner du temps à la défense de l'organisme qui pourra par ses propres moyens assurer la guérison définitive.

L'avantage de la quinine préventive dans les collectivités est la conservation des effectifs (troupes en campagnes, mains-d'œuvres). Les sujets quininisés n'ayant jamais que des infections atténuées

ne sont pas d'aussi dangereux réservoirs de virus que les témoins non quininisés à l'infection sanguine intense. »

De même ARAOZ signale que la quinine préventive a considérablement diminué les attaques pernicieuses, la cachexie et la mortalité en Italie et en Grèce.

FARINAUD dans son étude de la lutte contre le paludisme dans les colonies françaises est catégorique : « La quinine préventive a été donnée pendant des années en Afrique, elle prévient les maladies sérieuses et la mort, mais ne prévient pas le paludisme. »

ABBATUCCI rapporte dans la presse médicale les conclusions du Dr JAMOT : « Les essais effectués au début de l'année 1928 mettent une fois de plus en évidence l'efficacité de la quinine préventive.

» Dans un grand nombre de cas la quinine n'a pas empêché l'évolution de l'hématozoaire, mais il convient de remarquer que dans le milieu où nous avons opéré, tous les habitants sont plus ou moins impaludés, et qu'il est bien évident que les doses administrées à titre préventif sont insuffisantes pour débarrasser l'organisme des parasites, mais les doses les plus faibles, telle que celles de 0,50 par semaine, qui ont été données dans les villages de Ngunda et d'Aboue ont marqué leur action d'une façon très nette par un écart de 15 à 20 pour 100 entre les index d'infection des témoins et des gens traités. On peut donc supposer que si nous avions opéré sur un terrain indemne de paludisme nous aurions peut être réussi dans la plupart des cas à empêcher l'infection. »

L'opinion du Docteur JAMOT est partagée par la plupart des médecins qui ont exercé dans les pays à endémie palustre. Il est certain que l'on ne peut demander à la quinine préventive de protéger dans tous les cas contre l'infection, surtout lorsqu'elle est massive et répétée, mais même en cas d'insuccès elle met presque toujours le quininisé à l'abri des formes graves du paludisme. (ABBATUCCI).

Ainsi pour tous ces auteurs, la quinine préventive, si elle ne protège pas contre l'infection palustre, empêche sûrement les infections graves et la mort, et permet la conservation des effectifs des troupes en campagne.

Au contraire pour d'autres auteurs, la quinine donnée à titre préventif doit être rejetée.

Les auteurs anglais sont très sévères à l'égard de la quinine préventive, tous la condamnent.

En 1917, en Mésopotamie, sur l'effectif de 39.000 hommes RAWNSLEY constate que les doses variant de 0,60 deux fois par semaine à 0,90 et même 1 gr. 20 chaque jour ont fait faillite. Il considère les grosses doses comme positivement dangereuses, et conclut que la quininisation préventive est une perte de temps et d'argent.

En Palestine en 1918, P. SEWELL et Mac GREGOR ayant à protéger deux divisions discutèrent la question de la quinine préventive à une conférence de tous les médecins des divisions qui tous avaient des années d'expérience de malaria aux Indes. « Pas un ne fut en faveur de la quinine préventive qui ne fut jamais employée. »

Après deux années d'expériences sur le front de Salonique de la quinine préventive à la dose de 1 gr. 20 deux fois par semaine en 1917, de 0,60 tous les deux jours en 1918, et même dans un corps de 1,80 par jour en solution prise en 3 fois, HAMILTON conclut : « La quinine préventive est une erreur, donnée à forte dose elle fait plus de mal que de bien. »

WENYON du laboratoire de la Malaria à Salonique, exprime l'opinion que « le nombre des cas de malaria fut si énorme, après l'emploi de la quinine préventive, qu'on suppose que sans elle, il n'eut pu être plus élevé. Les dépenses et le travail occasionnés par l'administration de quinine préventive sur une aussi vaste échelle sont-ils justifiés ?

» De l'avis de tous et de mon propre avis : non. »

Enfin, en Palestine, KLIGER (1923) sur la quinine préventive et le paludisme latent conclut d'après des faits observés à Athéït : « Pendant la guerre et depuis, des preuves ont été accumulées de l'inefficacité de la quinine pour prévenir la malaria. Dans les deux dernières années en Palestine, d'amples démonstrations ont été faites qui confirmèrent les résultats mentionnés par d'autres observateurs. Il y a cependant un effet de la quinine prophylactique qui n'a pas été mis assez en évidence, sa tendance à masquer l'infection et à maintenir une infection latente. »

RIFUX précise ainsi cette tendance de la quinine à masquer l'infection et à la rendre latente :

« La quininisation préventive n'empêche pas d'une manière ob-

solue que des manifestations paludéennes se produisent dans les pays palustres au cours de la saison malarique. Ces manifestations se montrent classiquement sous la forme de l'accès fébrile ou celle plus variée du paludisme d'invasion. Plus souvent la quininisation préventive empêche ou masque d'une manière absolue toute manifestation paludéenne fébrile ou autre pendant la durée du séjour en pays palustre. Les accès se révèlent après le rapatriement en France quelquefois aussitôt après lui, c'est-à-dire aussitôt après la cessation de la quinine préventive, quelquefois beaucoup plus tard. Dans ces cas la quinine préventive a transformé le paludisme, en paludisme latent proprement dit. La conclusion générale que nous tirons de ces observations, dit l'auteur, est que la quinine préventive, chez des individus qu'elle ne protège pas absolument contre l'infection malarique, laisse se développer un paludisme latent et comme « camouflé » dont le diagnostic clinique et plus encore peut-être, le diagnostic hématologique peut offrir quelques difficultés. »

LEGENDRE (J.) conclut d'une façon absolue pour le rejet de la quinine préventive : « Il est regrettable que la quinine préventive n'ait pas donné les résultats qu'on escomptait, mais on ne peut que le constater et déclarer que si, depuis 30 ans on avait employé en mesures antilarvaires les millions dépensés en quino-prophylaxie inutile, bien des agglomérations de nos colonies et protectorats encore vouées aujourd'hui à la malaria et à la misère seraient assainies, peuplées et prospères. »

Nous pensons que ces conclusions de LEGENDRE sont exagérées et que la quinine a une grande valeur dans la prophylaxie clinique.

D'ailleurs les nombreuses critiques mentionnées ci-dessus (SEWELL et Mac GREGOR, HAMILTON, KILGER et RIEUX, etc...) écrites à un moment où l'on ne distinguait pas la prophylaxie causale de la prophylaxie clinique, apportent en fait des arguments en faveur de la prophylaxie clinique, tandis qu'elles rejettent d'une façon formelle la prophylaxie causale par la quinine.

L'unanimité est donc, à peu près faite, sur la valeur de la quinine dans la prophylaxie clinique du paludisme.

TOXICITE DE LA QUININE --- QUININO-RESISTANCE

On peut être amené à se priver de la quinine chez des sujets un peu instables qui, sous son influence, présentent des accidents : Soit de simples malaises tels que bourdonnements d'oreille, cyano-se de la face, asthénie, nausées.

Soit des accidents plus caractérisés : anaphylaxie à la quinine consistant en un oedème de Quincke accompagné d'une éruption avec prurit violent. (HECKENROTH et RAYNAL.)

Amblyopie, troubles auriculaires hémoglobinurie.

LEISHERMAN signale que dans 2,5 % des cas, il existe une intolérance irrémédiable, une idiosyncrasie vis-à-vis de la quinine se manifestant par des éruptions urticariennes, des vomissements incoercibles, de la diarrhée, des vertiges nécessitant l'interruption immédiate de la médication.

RAGIOT et P. MOREAU signalent l'existence d'hématurie quinique ayant nécessité l'emploi de la quinacrine.

MAGITOT et OFFRET insistent sur les troubles visuels et l'hypertension artérielle rétinienne au cours d'une intoxication quinique. La résistance absolue de l'hématozoaire à l'action de la quinine ne se rencontre que dans des circonstances exceptionnelles.

Suivant le professeur ZIEMANN la quinino-résistance est liée :

1° Au siège des parasites dans les organes ou capillaires profonds, ou la quinine agit peu ou pas.

2° A une forme spéciale du parasite : soit souche spécialement résistante (telle la souche quinino-résistante du Brésil), soit résistance acquise par l'administration de doses faibles de quinine.

3° A la défaillance des forces immunisantes de l'organisme telles qu'on les a rencontrées surtout pendant la guerre.

Pour d'autres auteurs la quinino-résistance n'existe pas si l'on administre des doses suffisamment élevées. (LOP.)

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA QUININE

Le plus ancien médicament antipaludique efficace, la quinine, possède une bonne action schizonticide sur les trois espèces de plasmodies, une assez bonne action sur les gamètes du *Plasmodium malarie* et de *Plasmodium vivax*.

Pourquoi faut-il chercher sans abandonner la quinine d'autres

médicaments capables eux aussi de détruire dans l'organisme infecté les hématozoaires de *Lavéran* ?

1° Les arbres à quinquina sont rares relativement et les besoins réels en quinine (1.387.411 kg. par an d'après l'organisation d'hygiène de la Société des Nations), dépassent de beaucoup la production mondiale actuelle, la presque totalité de la quinine dans le monde (95 %) est détenue par les Indes Néerlandaises. Il y a là un véritable barrage économique qui ne permet pas l'abaissement suffisant des prix.

2° La quinine n'a pratiquement aucune influence sur les gamètes du *Plasmodium falciparum* dont la présence conditionne les récidives, les réinfestations, les rechutes, la dissémination de l'endémie, elle a donc une action très faible dans la diminution du réservoir de virus.

3° Les rechutes du paludisme sont fréquentes après les traitements par la quinine, surtout dans les fièvres tierce bénigne et quarte.

4° Donnée à titre prophylactique à l'homme sain, elle empêche certes les infections palustres graves et la mort, et permet la conservation des effectifs, mais son action est pratiquement nulle dans la prophylaxie causale, car elle ne détruit pas les sporozoïtes au moment de leur inoculation et n'empêche pas leur évolution.

5° La quinine a donné lieu à des intolérances d'intensité variable réalisant les différents tableaux de l'anaphylaxie.

6° Il existe enfin des cas de quinino-résistance qui empêchent la continuation de la médication.

Il y a donc un double problème à résoudre, problème économique et problème scientifique. La solution du premier a été cherchée surtout du côté des alcaloïdes du quinquina autres que la quinine, la solution du second surtout du côté des produits synthétiques nouveaux (Marcel LEGER).

LES ALCALOÏDES DU QUINQUINA AUTRES QUE LA QUININE

La composition du quinquina varie selon la provenance de l'écorce dont on tire l'extrait : on peut en donner la composition moyenne suivante : 80 % d'alcaloïdes cristallisables dont :

Quinine	15 %
Quinidine	5 %
Cinchonine	25 %
Cinchonidine	35 %

20 % d'alcaloïdes non cristallisables (quinoïdine).

EXPERIMENTATION :

Et. SERGENT, Ed. SERGENT et A. CATANEI ont fait une bonne étude expérimentale de ces différents alcaloïdes. Sous le titre : *Etude expérimentale du paludisme des oiseaux (Plasmodium relictum)* ils résument ainsi leurs essais préventif ou curatif par les alcaloïdes du quinquina : « Nos recherches qui ont commencé par l'étude de la toxicité de la quinidine nous ont montré que pour tuer un canari, 2 milligrammes suffisent alors que pour la cinchonidine et la cinchonine il faut injecter 4 à 6 mmgr. Nous n'avons donc pas continué nos recherches sur la quinidine en raison de sa toxicité. »

Quant à la cinchonine et la cinchonidine voici le résumé de l'expérimentation : « En comparant l'action de la quinine à celle des autres alcaloïdes du quinquina, il y a lieu de retenir que :

1° Au point de vue curatif la cinchonine agit sur le **Plasmodium** comme la quinine, mais il faut employer une dose un tiers plus forte que celle de la quinine et ne pas oublier que la cinchonine a une toxicité un peu plus forte que la quinine.

2° L'action curative de la cinchonidine sur le **Plasmodium relictum** est nulle aux doses non toxiques, mais en donnant de petites doses journalières préventives on retarde l'infection. Dans ce cas son action est moins forte que celle de la quinine.

3° Au point de vue de l'action sur la splénomégalie, la cinchonidine fait fondre la rate au moins aussi bien que la quinine. »

S'appuyant sur ces expériences faites au laboratoire Et. SERGENT et A. CATANEI ont étudié l'action comparative de la quinine, de la cinchonidine et de la cinchonine données à faibles doses quotidiennes aux indigènes en Algérie : « Nous avons employé la cinchonidine et la cinchonine sous la forme de dragées lenticulaires à 0,20 cg d'alcaloïdes analogues aux modèles de dragées de quinine. Les petites doses quotidiennes (0,20 à 0,40) de chlorhydrate de cinchonidine ou de cinchonine suivant l'âge, ont été distribuées de

mai à décembre suivant la méthode employée par le Service antipaludique Algérien pour la quininisation du réservoir de virus.

Nos expériences ont été faites en 1923, 1924 et 1925 dans des agglomérations paludéennes de la plaine de la Mitidja.

En 1923 et 1924 nous avons étudié l'influence de la cinchonidine, de la cinchonine et de la quinine sur l'hypertrophie de la rate due au paludisme, au moyen d'examen pratiqués tous les mois.

En 1925, concurremment à cette étude nous avons recherché leur effet sur les **Plasmodium** par des examens de sang effectués tous les 2 mois. Nos expériences ont porté sur 285 paludéens. » Les auteurs concluent : « La cinchonidine et la cinchonine agissent sur les **Plasmodium** et sur l'hypertrophie de la rate due au paludisme.

Les effets de la cinchonidine ont été plus marqués que ceux de la cinchonine, ce dernier alcaloïde n'a eu qu'une faible action sur le parasitisme du sang périphérique.

L'action de la quinine sur les grosses rates d'origine paludéenne est comparable à celle de la cinchonidine, mais est plus marquée que celle de la cinchonine.

Nous avons pu constater également que la quinine agit mieux sur les **Pasmodium** que la cinchonidine et la cinchonine. »

Et. SERGENT fait de nouvelles expériences pour démontrer l'action de la cinchonidine sur les splénomégalias d'origine paludéenne.

Un lot de 12 splénomégaliques est traité quotidiennement par des dragées de chlorhydrate de cinchonidine (2 adultes, 10 enfants) 20 centgr. à chaque enfant et 40 cgr. à chaque adulte.

Un lot de 8 splénomégaliques est traité parallèlement par des dragées de quinine, et 2 témoins n'ont pas suivi de traitement. E. SERGENT conclut : « Dans notre expérience les résultats obtenus contre la splénomégalie avec la cinchonidine ont été meilleurs que les résultats obtenus avec la quinine. »

La cinchonine a été expérimenté à Touggourt, Colomb-Béchar et Fès par BAGUE, CEARD, DEKESTER, MELNOTTE : Les auteurs ont employé les dragées blanches de cinchonine du Service antipaludique Algérien : « Chez 22 sujets traités (12 européens et 10 indigènes), 14 étaient porteurs de **Pl. vivax** et 8 de **Pl. procox**. La cinchonine paraît avoir été, en général, aussi bien supportée que la quinine. La cinchonine absorbée per os, à fortes doses (au mini-

mum un gramme, la dose pouvant aller jusqu'à 2 gr. 50) fait baisser la température et disparaître momentanément le **Pl. vivax** et le **Pl. proecox** du sang périphérique. »

Les essais effectués par W. FLETCHER en Malaisie et CIUCA en Roumanie ont montré que la cinchonine et la cinchonidine employées à faibles doses ont une valeur inférieure à celle de la quinine, mais à partir d'une dose de 1 gr. 20 par jour, cette différence entre les trois alcaloïdes n'est plus sensible.

Ainsi de l'expérimentation aviaire et humaine des différents alcaloïdes du quinquina, il résulte que :

La quinidine ne peut pas être employée dans le paludisme à cause de son action dépressive cardiaque.

La cinchonine à la dose d'un tiers plus forte que la quinine agit sur les schizontes des 3 **Plasmodium** comme la quinine. Elle a peu d'action sur la splénomégalie d'origine palustre, elle n'a aucune action sur les gamètes du **Plasmodium falciparum** comme la quinine.

La cinchonidine à doses élevées agit sur les schizontes des **Plasmodium** comme la quinine, elle fait fondre la rate aussi bien que la quinine. Elle n'a aucune action sur les gamètes du **Plasmodium falciparum**.

LES ALCALOÏDES TOTAUX DU QUINQUINA

Parallèlement à l'étude des alcaloïdes du quinquina, de nombreux auteurs ont étudié les mélanges d'alcaloïdes dans le but de déterminer leur efficacité dans la lutte contre le paludisme.

Jusqu'à ces dernières années on utilisait dans les pays paludéens des tropiques, d'une part le quinquina, d'autre part le cinchona fébrifuge.

LE QUINÉTUM :

La composition du quinquina est : quinquina 15 %, cinchonidine 35 %, cinchonine 25 %, quinidine 5 %, quinoïdine 20 %. De nombreuses expériences ont montré que son efficacité est égale à celle de la quinine : CIUCA rapporte les résultats obtenus après l'emploi du quinquina de la cinchonine et de la quinine dans le paludisme en Roumanie : « Les malades étaient traités avec la cinchonine ou

le quinquina en alternant le traitement suivant l'ordre d'entrée à l'hôpital sans choisir les cas ; un nombre égal de malades témoins ont été traités avec de la quinine en suivant la même méthode ».

« Une série de recherches portant sur 352 malades nous amène aux conclusions suivantes : Il y a parallélisme entre l'action du quinquina et celle de la quinine sur les schizontes de la tierce bénigne. La cinchonine est moins efficace. Cette différence d'efficacité est plus marquée sur les gamètes du *Pl. vivax*. La moindre efficacité de la cinchonine est plus marquée sur les trophozoïtes de la tierce maligne. Enfin ni le quinquina, ni la cinchonine, ni la quinine n'agissent sur les gamètes du *Plasmodium falciparum*. »

LE CINCHONA FEBRIFUGE :

Les recherches faites sur le cinchona fébrifuge, mélange d'alcaloïdes totaux du quinquina, montrant que l'efficacité de celui-ci était fonction de sa teneur en alcaloïdes cristallisables et en particulier en quinine, mirent en évidence la nécessité d'avoir un produit unique, de formule constante, et d'une efficacité thérapeutique égale à celle de la quinine, et d'établir ainsi un mélange standardisé.

Le nom de cinchona fébrifuge est remplacé par celui de totaquina désignant une préparation standard contenant au moins 70 % d'alcaloïdes cristallisables (dont 15 % de quinine) et au maximum 20 % d'alcaloïdes amorphes, 5 % d'eau et 5 % de substances minérales. (Commission de la S.D.N.).

LES DIFFERENTS TYPES DE TOTAQUINA :

Le totaquina type I est préparé directement à partir de l'écorce du cinchona succirubra. Il en existe deux variétés : Une préparée à Londres, l'autre à Madras.

Le totaquina type II est préparé à partir des résidus de l'extraction de la quinine et ramené aux normes établies par la commission du paludisme ; il en existe deux variétés : Turin A. et Turin B.

Des essais thérapeutiques en vue d'établir l'action immédiate du totaquina au cours d'un traitement de courte durée, ont été également entrepris dans plusieurs pays paludéens, en suivant une même méthode établie par la commission du paludisme de la Société des Nations.

Le plan commun d'études prévoyait le traitement pendant cinq jours des cas aigus de paludisme à raison de 0 gr. 60 de produit antipaludéen pour 70 kg. de poids dans la tierce bénigne et 1 gr. 20 dans la tierce maligne et la fièvre quarte ; contrôler l'action des médicaments dans les différentes formes cliniques par la prise de la température et un examen journalier du sang et signaler les phénomènes toxiques éventuels.

STATINEANU et CIUCA rapportent les résultats obtenus avec ce traitement dans 441 cas, par les différents types de totaquina : « Au point de vue de l'action directe sur les accès et les parasites de la circulation générale les produits d'une teneur en alcaloïdes cristallisables et en quinine correspondant au type I de totaquina ont une efficacité équivalente à celle de la quinine.

Le totaquina type II doit sa moindre efficacité à une moindre quantité de quinine en faveur de la cinchonine, la différence d'efficacité entre les échantillons de totaquina type I et type II n'est plus appréciable si l'on emploie des fortes doses telles que FIELD les a appliquées en Malaisie (1 gr. 50 à 3 gr. de totaquina II).

Nous n'avons enregistré aucun symptôme d'intolérance au cours du traitement, ce qui confirme également les données de FIELD qui a utilisé de 2 à 4 fois la dose employée par nous. »

André SERGENT et P. VOGT font des essais thérapeutiques du totaquina à l'hôpital de Marengo : Leurs conclusions sont différentes des précédentes : « Nous avons étudié l'action du totaquina I de Londres et I de Madras sur 14 Indigènes algériens hospitalisés à l'hôpital de Marengo, 2 pour paludisme aigu de première invasion et 12 pour des rechutes de paludisme ; 8 étaient infectés de **Pl. Proecox**, 1 de **Pl. vivax** et 5 autres étaient porteurs de jeunes formes parasitaires impossibles à déterminer.

Les deux échantillons de totaquina ont été administrés par la bouche, le totaquina I de Londres en cachets, le totaquina I de Madras en comprimés pendant cinq jours à des doses quotidiennes de 1 gr. 20 prises en trois fois ; le parasitisme du sang des malades a été suivi par des examens microscopiques quotidiens de frottis. Ces échantillons de totaquina :

1° Ont une action nette sur la température qui revient rapidement à la normale.

2° Ils exercent une action destructrice sur les formes jeunes et les schizontes du **Plasmodium procox** et du **Pl. vivax**.

3° Le totaquina I de Londres a une action sur la spénomégalie qui a beaucoup diminué dans un cas.

4° Ces deux totaquinas n'empêchent pas les rechutes de se produire.

5° Symptômes d'intolérance : sur 7 malades traités par le totaquina I de Londres 2 présentèrent des vomissements et sur 7 malades traités par le totaquina I de Madras, 5 présentèrent des troubles toxiques : vomissements alimentaires, vertiges et bourdonnements d'oreille. »

FLYE Sainte Marie rapporte les résultats des essais faits à l'hôpital Cocard à Fès (Maroc).

« Nous avons traité d'après la technique indiquée par la commission du paludisme de la S.D.N.

21 malades par le totaquina	I de Londres
10 » » »	I de Madras
19 » » »	II A de Turin
12 » » »	II B de Turin

L'impression générale sur l'action des totaquinas est favorable, cette action est très comparable à celle de la quinine, peut-être avec un léger retard, quant à la disparition des hématozoaires du sang.

L'action sur les gamètes du **Pl. procox** paraît nulle, il semble même que le totaquina fasse apparaître les gamètes dans le sang périphérique après la destruction des schizontes.

L'action des totaquinas paraît moins fugace que celle de la quinine, il y a peut-être une élimination moins rapide. Quant à la splénomégalie, les malades n'ont pu être gardés que trop peu de temps à l'hôpital pour que l'on puisse constater d'une façon utile l'action des totaquinas sur la rate ; nous n'avons pas relevé de grandes différences dans l'efficacité des quatre échantillons de totaquina mais nous avons constaté une grande différence en ce qui concerne leur toxicité.

Le totaquina I de Londres et le totaquina II A de Turin ont été remarquablement bien supportés. Aucun des malades traités n'a

accusé d'effets toxiques, ni même des petits inconvénients du traitement quinique, surdité, etc...

Mais il n'en est pas de même du totaquina II B de Turin et du totaquina I de Madras, ces deux produits se sont révélés assez toxiques une forte proportion de malades ont accusé de forts vertiges les empêchant même de se lever de leur lit ; ces inconvénients ont été tels que nous n'avons pas voulu pousser plus loin l'expérience avec ces deux produits. »

Ces différentes expérimentations des alcaloïdes totaux du quinquina montrent que :

Les totaquinas ont une action à peu près analogue à la quinine : action schizonticide pure. Ils ont provoqué des accidents toxiques dans beaucoup de cas. Leur administration doit donc être surveillée.

LES ARSENICAUX

LE STOVARSOL --- LE QUINIOSTOVARSOL

Les sels arsenicaux ont depuis longtemps occupé un rôle d'adjuvant de la quinine dans le traitement du paludisme. Le cacodylate de soude, l'arrhenal, l'hectine, l'atoxyl, les arsenobenzènes ont été vantés tour à tour (M. et Mme APPOSTOLON, RAVAUT et CARNOT, TANON).

En réalité ces médicaments n'ont pas toujours un rôle parasiticide direct, ils agissent surtout comme rénovateurs globulaires et comme toniques généraux (Marcel LEGER, ABRAMI et SENEVET).

Il n'en est pas de même du Stovarsol, sel arsenical de la série pentavalente que FOURNEAU a préparé pour la première fois à l'état de pureté en 1922.

Expérimenté peu après dans le paludisme par MARCHOUX (janvier 1925) ce médicament a très vite acquis le droit de cité parmi les antipaludéens.

De nombreuses applications faites en pays palustres ont montré que le stovarsol (dérivé acétylé de l'acide oxyaminophényl arsénique) a une action manifeste sur le *Plasmodium vivax* surtout sur les schizontes. Par contre son activité sur *Pl. proecox* et *Pl. malariae* est réduite. (MARCHOUX.)

Le stovarsol est donné sous forme de comprimés de 25 cg. à la dose de 1 gr. par jour.

FOLEY, CATANEL, BROUARD et LEBLANC ont expérimenté le stovarsol en Algérie : « Le stovarsol administré par la voie buccale est un médicament très maniable qui ne cause aucune réaction générale, aucun symptôme d'intolérance, aux doses assez élevées que nous avons employées. Son action curative est des plus nettes dans le paludisme à **Pl. vivax** dont il fait disparaître en 2 ou 3 jours du sang périphérique les formes schizogoniques aussi bien que les formes sexuées.

La disparition des parasites du **Pl. vivax** persiste au bout de deux mois environ chez les porteurs chroniques auxquels on a donné le stovarsol par la voie buccale en deux séries de 8 à 10 jours, séparées par un intervalle de même durée. »

CIUCA et ALEXA expérimentent le stovarsol sodique par voie endoveineuse. Ils utilisent de fortes doses de ce produit afin de se rendre compte si le stovarsol ne pourrait pas remplacer un traitement prolongé par la quinine trop chère. Ils commencent le traitement par une première dose d'essai de 0,25 de stovarsol sodique et atteignent ensuite la dose quotidienne de 1 gr. 50. Le traitement complet des malades comportait des doses variables de médicament de 0,25 à 14 gr. 50.

Sur 27 cas traités, 9 ont présenté des phénomènes de néphrites médicamenteuses aiguës.

Les auteurs concluent que le stovarsol ne peut pas remplacer la quinine dans le traitement de la malaria. Ils pensent que le stovarsol pourrait constituer un bon adjuvant de la quininisation ayant l'avantage d'être moins toxique que le néosalvarsan.

LE QUINIOSTOVARSOL :

C'est ainsi que FOURNEAU et TREFOUEL furent amenés à préparer un nouveau sel de quinine : l'oxycétyl aminophényl arsinate de quinine ou quiniostovarsol. Sel défini et stable le quiniostovarnol associe et renforce en même temps l'action de ses deux composants : le stovarsol et la quinine. Cette dernière joue le rôle d'une base dans la composition chimique des deux produits.

EXPERIMENTATION :

En 1926, R. BOYE, dans le laboratoire du Professeur MARCHOUX, étudia le premier l'action du quiniostovarsol sur la fièvre quarte de quelques paralytiques généraux inoculés dans un but thérapeutique.

Il montra qu'à doses égales le quiniostovarsol est plus actif que le chlorhydrate de quinine sur le *Plasmodium malariae*.

Un an plus tard, LEGENDRE et CIENFUEGOS signalent la disparition rapide des schizontes et des gamètes du *Pl. malariae* sous l'action du quiniostovarsol et notent la rapide amélioration de leurs malades.

RAYNAL expérimente sur des malades atteints de fièvre tierce bénigne : tous ces malades présentaient une forme de paludisme chronique : atteintes viscérales et sanguines avec accès intermittents de fièvre se reproduisant toutes les 36 ou 40 heures. Le traitement était conduit par cures successives de 10 jours séparées entre elles par des périodes de repos de 5 jours. La dose habituelle était de 4 comprimés de quiniostovarsol par jour : 2 le matin et 2 le soir. Des 10 observations publiées par RAYNAL se dégagent des faits importants en faveur du quiniostovarsol : action immédiate sur la fièvre et sur les symptômes concomitants, disparition des schizontes dans presque tous les cas dans un délai de 36 à 48 heures, ce résultat favorable persiste aussi longtemps que l'organisme reste en puissance du médicament, toutefois chez 8 malades sur 10 des rechutes se sont montrées dans un délai variant entre 15 jours et 10 mois. D'après RAYNAL : « Les bienfaits du quiniostovarsol portent non seulement sur les symptômes fébriles mais plus encore sur l'état général. Le quiniostovarsol semble opérer une véritable rénovation hématique, une reglobulisation intense en supprimant la cause de la fonte globulaire et en activant la fonction des organes hématopoïétiques, l'appétit revient et le poids augmente rapidement, les affections surajoutées bénéficient des effets reconstituants de la médication, comme on a pu le vérifier dans deux cas d'affections pulmonaires. »

Au cours de ces dernières années de nombreux expérimentateurs étrangers étudièrent l'action du quiniostovarsol.

MORALEDA et DE LA CAMARA ont expérimenté le quiniostovarsol dans 17 cas de tierce bénigne et 11 cas de tierce maligne, leur technique fut la suivante :

Traitement en quatre périodes de 10 jours chacune aux doses journalières de 1 gr. pour les adultes, séparées par un repos de 4 à 7 jours. Dans 16 cas de tierce bénigne on constate la disparition des hématozoaires après 2 jours de traitement en moyenne. Dans 11 cas de tierce maligne les deux auteurs ont noté la disparition des schizontes après 2 à 5 jours de traitement, chez ces malades la disparition des gamétocytes se prolongea pendant un temps très long variant de 10 à 30 jours.

Enfin l'action sur la spénomégalie se manifesta en général après 10 jours de traitement et se montra supérieure à celle de toutes les autres thérapeutiques essayées.

GREEN a utilisé le quiniostovarsol à la dose quotidienne de 0,75 seulement pour un traitement de 14 jours et davantage avec les résultats suivants : dans douze cas de tierce bénigne les parasites ont disparu en moyenne au bout de 3 jours et demi avec quatre récurrences parasitaires ; dans dix cas de tierce maligne, les parasites ont disparu en moyenne au bout de 7 jours et il n'y eut que deux récurrences passagères ; dans douze cas de fièvre quarte les parasites disparurent en moyenne en 6 jours avec une seule récurrence.

MUHLERS a traité par le quiniostovarsol 13 cas de tierce maligne, sur ces 13 cas les schizontes disparurent entre 3 à 6 jours, mais le quiniostovarsol n'a pas agi suffisamment sur les corps en croissant.

Dans les expériences de SLATINEANU, BALTEANU et ALEXA, les gamétocytes de la tierce maligne ont disparu en 3 à 6 jours dans les 2/3 des cas traités par le quiniostovarsol (40 jours de traitement) et en 8 à 21 jours dans 1/3 des cas.

Les auteurs rapportent encore que dans trois cas de fièvre tierce bénigne les schizontes disparurent après 2 jours, les gamétocytes après 8 jours de traitement ; il n'y eut pas de récurrence non plus. Les auteurs concluent que ce médicament est particulièrement efficace dans la tierce bénigne.

D'après PITTALUGA : « avec ce produit, on obtient, sans aucun doute, un renforcement de l'action spécifique de la quinine et dans quelques cas, en outre, une action singulièrement efficace sur la splénomégalie, l'état général et le poids du malade. »

L'auteur conclut en disant qu'à la fin du traitement des malades atteints d'infection maligne à **Pl. falciparum** il est indiqué de prescrire pendant 8 à 15 jours un traitement par le quiniostovarsol.

LEGENDRE, étudiant le paludisme à Madagascar, insiste également sur l'action eutrophique du quiniostovarsol particulièrement chez les Hovas, habitants des Hauts-Plateaux, « dont l'organisme est plutôt déficient, surtout lorsqu'il est touché par le paludisme et chez lesquels l'arsenic contenu dans le quiniostovarsol ne peut qu'être utile dans l'excitation de leurs fonctions cellulaires. »

De l'ensemble de ces travaux on peut conclure que l'action du quiniostovarsol est sensiblement voisine de l'action de la quinine. Le quiniostovarsol détruit les formes schizogoniques des trois variétés d'hématozoaires, il a aussi une action manifeste sur les gamètes du **Pl. malariae** agent de la fièvre quarte. Son action sur les gamètes du **Pl. falciparum** a été très discutée, elle est certainement moins nette que sur les autres formes parasitaires.

Le quiniostovarol a une action eutrophique et reglobulinisante et une très grande activité sur les splénomégalies palustres.

Le rapport de la commission du paludisme de la S.D.N. conclut des diverses tentatives thérapeutiques faites avec le quiniostovarsol que : à quantité égale de produit « le quiniostovarsol n'est pas plus efficace que la quinine mais exerce cependant une action évidente sur l'état général et sur la reconstitution du sang très importante au point de vue de la guérison du malade. »

Enfin l'association du quiniostovarsol aux corps gamétocides dérivés de la quinoléine a montré que l'action eutrophique du quiniostovarsol favorise la tolérance de ces médicaments gamétocides. Nous verrons plus loin les travaux concernant ces associations médicamenteuses.

PAROSAN ET QUININE PAROSAN :

Le parosan est un dérivé complexe de l'arsenic. Il a été expérimenté dans le paludisme par SINTON (N.A.) à la dose de 0,60 à

0,90 par jour. L'auteur conclut à son inefficacité même associé à la quinine (Quinine parosan).

LES DERIVES A BASE D'ANTIMOINE

L'ANTIMOSAN :

Le « Heyden » 661 » ou antimosan est une préparation à base d'antimoine trivalent se rapprochant du tartre stibié. Il a été utilisé dans le paludisme sous forme de solution injectable à la dose de 1 cm³ tous les jours associé à 0,60 d'euquine.

VAN DEN BRANDEN conclut à la suite des essais effectués avec ce produit que l'action de l'antimosan associé à la quinine n'est pas constante sur les parasites de tierce tropicale et les parasites de la quarte. Chez plusieurs de ses malades ayant reçu une série d'injections d'antimosan, les parasites n'ont pas disparu du sang.

LA SMALARINA CREMONESE :

La Smalarina du professeur GUIDO CREMONESE est un produit à base de mercure et d'antimoine, se présentant sous forme de petites pillules lenticulaires jaunâtres.

Le Service de Santé de l'Inde Portugaise ayant été prié d'employer dans le pays la smalarina cremonese si vantée pour ses propriétés curatives immunisantes et stérilisantes, FROILANO DE MELLO et VERNENCAR furent chargés d'entreprendre des recherches expérimentales en vue d'établir la valeur thérapeutique du nouveau produit. Sur 6 malades chroniques avec accès fébriles récidivants la smalarina s'est montrée dépourvue de toute valeur thérapeutique, soit comme parasiticide, soit comme moyen de relever les forces du malade pour une résistance organique ultérieure.

De plus elle est dépourvue d'action immunisante. Les auteurs concluent : « Nous ne saurions conseiller cette drogue comme arme antimalarienne soit à titre curatif, soit à titre prophylactique. »

SULDEY fait des essais avec la smalarina et conclut de façon identique : « La smalarina théoriquement et pratiquement n'a aucune influence ni sur l'hématozoaire ni sur le paludisme. »

LES DERIVES DE LA QUINOLEINE

I. — La Plasmochine ou Proequine

DECOUVERTE. — Au cours de ces dernières années la recherche des produits entièrement synthétiques actifs contre les diverses formes parasitaires du paludisme conduisit à la découverte par SCHULEMAN, SCHONHOFER et WINGLER en 1917 de la Plasmochine dérivée de la quinoléine.

Un peu plus tard un produit français analogue est découvert sous le nom de Proequine.

COMPOSITION. — La proequine est la 6 méthoxy-8 diéthylamino-isopentyl-amino-quinoléine de formule $C_{19}H_{29}ON_3 = 315$. Au point de vue chimique c'est une base très altérable à l'air et à la lumière.

Son chlorydrate avec lequel on a réalisé les premiers essais cliniques est facilement soluble dans l'eau. Or, le chlorydrate s'étant montré extrêmement sensible aux influences de l'humidité, on utilise pour l'administration par voie buccale le sel que forme l'acide : 2-méthylène-di-oxynaphtoeïque avec la proequine base.

Ce sel est une poudre jaune clair, insipide, ne se décomposant pas au contact de l'air, soluble dans l'alcool, mais pratiquement insoluble dans l'eau.

Au contraire les solutions de proequine destinées aux injections renferment le chlorydrate de proequine.

La proequine est présentée sous la forme de comprimés dosés à 0 gr. 01 et en ampoules de 1 cc. de solution à 1 %.

L'EXPERIMENTATION. — Comme il est pratiquement impossible de transmettre le paludisme humain à des animaux de laboratoire, on est réduit pour effectuer des essais chimiothérapiques à faire des

expériences « modèles » sur des oiseaux atteints de paludisme aviaire.

L'agent pathogène du paludisme aviaire **Proteosoma relictum** a été découvert par GRASSI et FELLETTI. KOPANARIS, Et. et Ed. SERGENT ont étudié l'action de la quinine et des alcaloïdes du quinquina sur le paludisme des oiseaux.

RCEHL est parvenu (1924-1925) à établir une méthode de traitement par voie buccale des oiseaux impaludés, cette méthode a permis d'effectuer des recherches en séries au sujet des différentes substances synthétiques et d'examiner leur activité thérapeutique. Grâce à sa méthode RCEHL a pu établir que la plasmochine est 60 fois plus active que la quinine.

KIKUTH expérimenta sur l'**Hœmoproteus** du pinson des rizières (Calfat) et mit en évidence des différences non pas quantitatives mais qualitatives entre les différents produits synthétiques et la quinine, et montra l'action gamétocide de la plasmochine, et l'action schizonticide de l'atébrine (voir quinacrine).

Quant à l'action de la proequine sur la malaria humaine, c'est SIOLI (1926) qui expérimenta le premier sur des paralytiques généraux qu'on avait impaludés au moyen de **Plasmodium vivax**.

ACTION DE LA PROEQUINE :

La proequine agit mal sur les schizontes de la tierce maligne mais par contre détruit les gamètes du **Plasmodium falciparum** qui résistent à l'action de la quinine et de la quinacrine :

« On constate bien, écrit MULHENS, après 4 ou 5 jours de traitement par la proequine, la disparition des schizontes du sang périphérique, mais il est des cas (moins nombreux, il est vrai) où ils persistent 6 à 8 jours. De toutes façons il ne s'agit pas d'une guérison durable, toutes les observations s'accordent pour affirmer qu'après un certain temps dans 50 à 80 % des cas les parasites réapparaissent dans le sang périphérique provoquant les récidives cliniques et cela malgré la continuation du traitement. »

MULHENS conclut : « dans son action contre les schizontes de la tierce maligne la plasmochine est bien moins efficace que la quinine. »

Mais par contre elle est d'une haute activité contre les corps en croissant : les gamètes de la fièvre tierce maligne. On reconnaît presque unanimement qu'ils disparaissent entièrement en 2 à 10 jours. (MULHENS et FISHER, RCEH, SCHULEMAN.)

On ne trouve que très exceptionnellement des gamètes dans le sang périphérique des malades traités par la plasmochine pendant 7 à 10 jours.

DANS LA FIEVRE TIERCE BENIGNE :

L'action de la plasmochine est double : à la fois sur les schizontes et sur les gamètes du **Plasmodium vivax** : elle est donc comparable à l'action de la quinine :

La fièvre disparaît en moyenne dès le 2^e ou le 3^e jour du traitement, les parasites ne sont plus décelables dans le sang périphérique à partir du 3^e ou du 4^e jour. (BROSIUS 1927.)

DANS LA FIEVRE QUARTE :

L'action de la proequine est aussi très efficace dans la fièvre quarte : agissant à la fois sur les formes asexuées et sexuées du **Pl. malarice** elle aurait aussi une action comparable à celle de la quinine. Nous verrons plus loin comment la toxicité de la plasmochine a obligé les expérimentateurs à en réserver l'emploi dans la lutte contre les formes sexuées du **Pl. falciparum** malgré son action efficace sur toutes les formes sexuées et asexuées des **Pl. malarice** et **vivax**.

POSOLOGIE DE LA PROEQUINE :

En ce qui concerne la posologie ainsi que les proportions optimales de proequine, il a fallu plusieurs années d'expérience pour fixer les doses thérapeutiques qui fussent les plus faibles tout en possédant à la fois activité suffisante et innocuité. Les premiers travaux sur la question indiquent en général des chiffres trop forts. MULHENS pense que l'élévation de la dose au-dessus de 0,06 par jour, n'augmente pas en général son efficacité thérapeutique, l'abaissement diminue un peu son activité parasiticide, mais reste sans effet sur l'action typique de la plasmochine : action gamétocide. A l'heure

actuelle la dose de 0,06 de plasmochine est considérée comme trop forte, car elle peut causer des accidents toxiques.

La dose employée est en général de 0,03 par jour pendant 5 jours dans un but curatif.

Dans la prophylaxie les doses hebdomadaires de 0,02 à 0,04 se sont révélées efficaces ; on peut procéder de deux façons différentes en administrant soit une fois par semaine une dose de 0,02, soit la même dose en 2 jours non consécutifs de la semaine (MISSIRO-LI).

ACTION STERILISANTE DE LA PROEQUINE

L'entrée de la proequine dans la thérapeutique du paludisme a fait naître de gros espoirs quant à la prophylaxie de cette maladie. En effet, il serait d'une importance considérable de pouvoir débarrasser des régions entières de porteurs de gamètes, de rendre impossible ainsi l'infection des moustiques et de rompre sur ce point le cycle évolutif : réservoir de virus-moustique-homme sain.

Les essais faits dans ce but sont nombreux, nous rapportons ici les plus typiques :

CLEMESHA en 1930 : « Avant l'emploi de la proequine, le nombre des cas de paludisme dans la saison paludéenne fut de 30 à 45 % malgré la lutte contre les moustiques et malgré un traitement généralisé des enfants par la quinine. Après l'institution de la prise de proequine, le nombre des malades fut de 10 % et après une autre année de 2 %. Sans aucun doute, conclut CLEMESHA, le traitement par la proequine est en premier lieu la cause de ce succès tellement éclatant quoique la lutte contre les moustiques entre ici également en ligne de compte. »

KINGSBURY et RUSSEL AMIES ont des conclusions comparables, les auteurs ont administré à 330 ouvriers, deux fois par semaine, deux comprimés de plasmochine simple à 0,02, ce traitement a été poursuivi pendant 12 mois en contrôlant les résultats chaque trimestre. Le succès clinique avec ces petites doses n'a pas été concluant il est vrai, mais, à la fin du traitement on n'a plus constaté de porteurs de gamètes dans tout le district. Les auteurs tirent cette conclusion que par une administration régulière de doses suffisantes on peut supprimer entièrement la fièvre maligne dans un dis-

trict déterminé. L'effet gamétocide de la proequine semble moins accentué sur le **Pl. vivax** que sur le **Pl. falciparum**.

L'index parasitaire dans le district choisi a été de 82,6 % avant l'emploi de la proequine (fièvre tierce maligne 30,4 %, fièvre tierce bénigne 52,2 %). Après le traitement par la proequine il est tombé à 15 % (fièvre tierce maligne 7 p. 100, bénigne 8 p. 100.)

En ce qui concerne la tendance générale du paludisme, elle a diminué de 51 %, par contre la proequine est restée sans influence sur l'index de l'hémoglobine et sur les spénomégalias. Les essais effectués dans des plantations de contrôle dans lesquelles on a diminué seulement le nombre des moustiques, montrent l'action de la proequine ; dans l'une des plantations de contrôle on ne nota que 11 % de régression tandis que dans l'autre on nota une ascension de 21 % (rapport de la Federated Malay States 1931.)

LINDBERG rapporte que « dans les Indes orientales on a traité dans une colonie de chemin de fer, les porteurs de gamètes pendant 3 jours avec 2 fois 0,02 de proequine, 192 sujets soumis à l'observation pendant 11 mois. Le nombre de nouvelles infections a été diminué de 46 %, ce qui est d'autant plus appréciable qu'on n'a pas pris des mesures contre les moustiques, que probablement on n'a traité que 50 % des porteurs de gamètes, et enfin que, pendant l'acmé du temps d'épidémie des pèlerins ont apporté du nouveau matériel infectieux. »

« Avant l'institution du traitement discontinu par la plasmochine 34 % des sangs examinés contenaient des gamètes, écrivent CLEMESHA et MOORE. Après un an de traitement discontinu 5 % seulement des sangs examinés montrèrent la présence de gamètes. »

MULHENS traite dans un village de Bulgarie, les porteurs de parasites par la proequine pendant 6 jours et réussit à éliminer complètement les gamètes, néanmoins des rechutes à schizontes surviennent dans 4 % des cas observés pendant 4 mois.

LES RECHUTES :

En 1927 SINTON a étudié la question du pourcentage des rechutes après les diverses méthodes de traitement chez un grand nombre de malades. Il a trouvé que ce pourcentage a été de 60 à 70 %

après la quinine, de 20 % après la plasmochine et de 3 à 4 % après l'association plasmochine quinine.

D'après le rapport de MULHENS et NOCHT au II^e Congrès international du paludisme (Alger 1930), les rechutes de fièvre tierce bénigne après un traitement de 4 à 6 semaines par la plasmochine simple se produisent dans 7 à 10 % des cas.

Les résultats sont encore plus favorables dans la fièvre quarte. MULHENS cite une résurgence révélée par l'examen du sang sans rechute. De l'ensemble des statistiques il ressort que le coefficient de guérison approche de 100 %.

SADI DE BUEN rapporte ses constatations au cours du traitement du paludisme en Espagne. La moitié des malades d'un village très impaludé fut traitée par la quinine ; à la suite de la cure, il y eut 30 % de rechutes. L'autre moitié des paludéens traitée par la plasmochine fut définitivement guérie sans apparition de rechutes.

Parmi les 166 malades de LIESERMANN (Russie) qui furent suivis pendant 2 années et davantage, il n'y en eut que 9 qui présentèrent des rechutes soit 5,4 %, tous atteints de fièvre tierce bénigne, un second traitement par la plasmochine chez les mêmes malades, a supprimé les rechutes ultérieures. L'usage de la quinine a toujours donné à l'auteur 25 à 30 % de rechutes.

DE MELLO a appliqué sur une large échelle la posologie indiquée par MULHENS. Les paludéens furent surveillés pendant six mois. Les sujets qui s'installèrent dans des régions non infestées ne présentèrent aucune rechute. Ceux qui restèrent dans la zone palustre eurent de nouveau des accès de fièvre dans la proportion de 17 % dus, d'après DE MELLO, vraisemblablement à des réinfestations.

Au centre de lutte antipaludique de Kasauli (Indes) le Major O.D. JARWIS a donné la plasmochine à la dose de 0 gr. 08 pendant 28 jours ; il a vu des rechutes se produire dans 22,7 % des cas.

Ces données montrent l'action remarquable de la proequine sur les rechutes du paludisme. Le maximum du taux des rechutes qui fut signalé est de 30 % et plusieurs statistiques ont 100 % de guérisons par ce médicament. Le pourcentage moyen, d'après le travail très documenté de MULHENS et NOCHT, est de 5 à 10 %.

ACTION ANTISPOROGONIQUE DE LA PROEQUINE

A côté de l'action destructrice de la proequine sur les gamètes de toutes les formes de paludisme, BARBER KOMP et NEUWMANN découvrirent, en 1927, une propriété remarquable du produit : son action inhibitrice sur l'infection des moustiques. C'est encore l'expérimentation qui a permis de mettre au point cette propriété de la proequine : son action antisporogonique.

En effet, l'étude expérimentale de l'infection anophélienne a montré que si l'on traite des porteurs de gamètes par le plasmochine, il suffit déjà de 5 mgr pour prévenir le développement dans l'estomac des moustiques, des corps en croissant en oocystes (BARBER KOMP) ; avec 0,01 de plasmochine on peut encore trouver de rares oocystes, mais lorsque la dose employée est de 0,02 on ne trouve pas de trace d'oocyste, même si le sang des malades est très riche en gamètes et que les anophèles y puisent leur nourriture pendant 7 jours consécutifs (WITHMORE).

RUSSEL AMIES aux Indes a montré qu'une dose unique de 0,01 ou deux doses de 0,02 prises à seize heures d'intervalle, détruisent l'infectuosité des formes sexuées du **Pl. falciparum** vis-à-vis des anophèles pendant au moins trois jours.

SUR, SARKAR et BANERJI rapportent une vérification des essais de BARBER avec six espèces de moustiques. Ils examinent les moustiques (préparation étalée sur lame) avant et après le traitement des malades par la proequine : 0,02 par jour pendant 3 jours. Tandis qu'avant le traitement les moustiques étaient infectés dans la proportion de 33,3 % (**anophèles maculatus**) au bout de 3 jours de proequine aucun des 456 moustiques examinés n'était infecté.

Ainsi l'étude expérimentale de l'infection des moustiques a montré que grâce aux petites doses de proequine données aux porteurs de gamètes, on pouvait réaliser une véritable dévitalisation des gamètes permettant la rupture d'un chaînon du cycle évolutif du paludisme : la phase réservoir de virus-anophèle.

Des essais pratiques de cette véritable « prophylaxie antianophélienne » ont été faits par BARBER, RICE et BROWN dans de petites habitations isolées dans la forêt vierge. L'index infectieux des moustiques était relativement fort élevé, 4 % en moyenne. L'index parasitaire de 80 %. Il y avait impossibilité d'employer les

mesures usuelles contre les moustiques, c'est pourquoi les auteurs essayèrent la plasmochine de façon que chaque personne recût deux fois par semaine 0 gr. 01 de plasmochine. Ce traitement fut suivi d'une diminution considérable des sporozoïtes tandis que dans la colonie de contrôle, non traitée, l'index des sporozoïtes resta dans ce même laps de temps invariable.

« Dans la plantation la plus éloignée on a, en l'espace de 22 jours, examiné 1.478 moustiques qui tous furent exempts de sporozoïtes. A titre de contre-épreuve on a suspendu la plasmochine pendant 14 jours, au bout de ce temps on a pu constater une augmentation énorme des oocystes. Il paraît donc possible de réaliser ainsi un assainissement : à condition cependant que le groupe traité soit isolé d'une façon plus ou moins stricte des autres foyers infectieux et que le traitement soit poursuivi régulièrement. »

Dans la première partie de ses expériences SOERNO vérifie les résultats de BARBER en ce qui concerne l'action inhibitrice de petites doses de plasmochine sur l'infection anophélienne. Il aboutit à déclarer que la dose unique de 40 mgr de plasmochine est à même, dans la plupart des cas, de modifier les gamètes de la fièvre tierce maligne de telle sorte qu'ils ne peuvent plus se développer en cystes dans l'estomac des moustiques. Des doses inférieures à 30 mgr ne donnent pas un résultat absolument sûr.

La deuxième partie traite des essais d'assainissement faits dans trois villages fortement infectés (1.232 habitants). Les habitants du premier village ont reçu pendant 2 mois 0,04 de plasmochine tous les 4 jours, en outre dans la première semaine 1 gr. 20 de quinine et dans les 5 semaines suivantes 0,60 de quinine.

Dans le deuxième village on a administré la quinine selon le même schéma, mais seulement 0,02 de plasmochine. Les habitants du troisième village, enfin, reçurent la plasmochine seule à la dose de 0,04 tous les 3 jours. Dans le premier village on donna en plus 4 comprimés de quinoplasmine par habitant les jours de la plasmochine. Voici les résultats : malgré la diminution peu importante de l'index parasitaire que provoque une dose de plasmochine de 0,04 donnée tous les 3 jours pendant 9 semaines, on est néanmoins en droit de s'attendre à voir baisser cet index après une cure de longue durée étant donné qu'au bout de ce temps l'index infectieux

des moustiques a diminué notablement. Si l'on combine cependant l'administration de plasmochine avec celle de quinine on obtient une réduction rapide de l'index parasitaire et de celui des corps en croissant. Toutefois, après la quinine l'index augmente de nouveau, ce qui est clairement mis en évidence dans ce village où on n'a administré que 0,02 de plasmochine.

SOERNO conclut que dans les cas de paludisme chronique à caractère endémique une quininisation de 6 semaines n'exerce aucune influence sur l'intensité de la maladie. A titre de prophylactique individuel la dose de 0,04 de plasmochine tous les 4 jours reste sans action. Par contre, en ce qui concerne l'infection des moustiques cette même dose prise tous les 3 jours provoque une forte régression de l'index infectieux des moutiques (de 5 % à 1/2 %), cette diminution n'est pas plus considérable sous l'action de la plasmochine combinée à la quinine que sous celle de la plasmochine seule. 0,02 de plasmochine combinée à la quinine fut suivie d'une régression moins accentuée de l'index des moustiques.

L'auteur considère les modifications visibles des gamètes comme des manifestations de dégénération naturelle accélérée par l'action du médicament.

PINTO signale que la dose de 0,02 de plasmochine a pu empêcher la flagellation des microgamètes, il ajoute : « On n'a pas observé après 0,02 de plasmochine de signes extérieurs de dégénération chez les gamètes. »

Les rapports parvenus des Federated Malay States de 1931 démontrent aussi, en accord avec tous les essais effectués partout ailleurs, qu'il est possible de réduire notablement la morbidité paludéenne même dans les régions fortement infestées par l'endémie paludéenne, grâce à l'administration de petites doses de plasmochine.

ACTION SUR L'HOMME SAIN : LA PROEQUINE PREVENTIVE L'EXPERIMENTATION :

JAMES, NICOLL et SHUTE ont effectué en 1931 des essais intéressants visant la mise en œuvre d'une prophylaxie antipaludéenne médicamenteuse. A cet effet les auteurs se sont servis partie de paralytiques généraux destinés au traitement malariathérapique,

partie de volontaires qui voulaient se soumettre à l'expérience. Ces sujets ont été traités d'abord la veille de l'inoculation, puis le jour même de l'inoculation, et enfin quatre à cinq jours après l'inoculation par les divers médicaments.

Les premiers essais réalisés avec la quinine ont montré que celle-ci ne peut en aucun cas empêcher l'éclosion de l'infection. La proequine par contre empêche dans la méthode de JAMES, l'éclosion de l'infection dans 50 % des cas ; et pour l'autre moitié la période d'incubation qui d'ordinaire est de quinze jours à trois semaines durerait de six à neuf mois.

Le succès de la prophylaxie par la plasmochine est même de 100 % lorsque les expérimentateurs emploient des souches de fièvre tierce maligne. Les doses quotidiennes employées sont de 0,06 de plasmochine.

Les auteurs rapportent un cas bien typique : « Un des collaborateurs de BARBER apporta avec lui de Lagos en Angleterre un nombre assez important de moustiques infectés par le *Pl. falciparum*, qu'il nourrit pendant les 3 semaines du voyage, chaque jour sur lui-même. Il réussit à apporter à Londres 6 moustiques vivants qui lui permettaient sans difficulté d'infecter 2 paralytiques. Le collaborateur de BARBER avait pris pendant tout le temps qu'il se laissait piquer et 8 jours après la dernière piqûre 0,06 de plasmochine simple par jour ; 3 mois après la dernière piqûre il est resté parfaitement indemne. »

En vérifiant les essais de JAMES, NICOLL et SHUTE, SWELLEN-GREBEL et BUCK ont administré la moitié de la dose à savoir 0,03 de plasmochine, pensant que la dose de JAMES est toxique. Tous leurs essais se sont montrés négatifs.

Répondant à la critique de SWELLEN-GREBEL, JAMES émet l'idée que la plasmochine agirait non pas sur les sporozoïtes injectés par l'anophèle, mais sur les mérozoïtes résultant de leur division. Il faudrait donc pour obtenir le succès dans la prophylaxie du paludisme, administrer celle-ci au moins une semaine avant l'infection et la continuer 10 jours après.

En 1932, en analysant tous ses travaux sur la prophylaxie JAMES déclare « que la plasmochine constitue un prophylactique réel contre l'infection malarienne, mais la dose prophylactique est trop rap-

prochée de la dose toxique. Ce que nous cherchons c'est un produit de la même action que la plasmochine, mais d'une toxicité moindre pour l'homme. »

YANN TANGUY dans le 3^e rapport de la Commission du paludisme de la Société des Nations indique que : « Dans la prophylaxie causale aucun médicament actuellement connu ne peut prévenir l'accès en détruisant les sporozoïtes ; à cet égard l'atébrine n'est pas plus efficace que la quinine. Quant à la plasmochine, il semble qu'elle empêcherait l'évolution mais à des doses très voisines de la dose toxique. De pareilles conditions enlèvent toute valeur au procédé. »

PROPHYLAXIE CLINIQUE :

La prophylaxie clinique, qui ne vise pas à empêcher l'infection mais les manifestations cliniques du paludisme, par la proequine seule n'a été mise en œuvre qu'à titre exceptionnel. HANAFIN (en 1933) a administré aux soldats d'un corps expéditionnaire des doses quotidiennes de 0 gr. 02 de plasmochine et a constaté que l'effet préventif ainsi obtenu dépasse nettement celui de l'administration prophylactique quotidienne de la quinine.

Comme il s'agit d'une prophylaxie clinique ne permettant pas d'exclure d'emblée l'existence d'une infection latente, il faut poursuivre l'administration de la proequine pendant longtemps et ceci n'est pas sans entraîner des effets toxiques.

Nous verrons plus loin que l'on a substitué à la prophylaxie par la proequine seule, l'administration d'associations médicamenteuses toujours dans le but de diminuer les effets toxiques produits par l'administration quotidienne de proequine.

LA TOXICITE DE LA PROEQUINE

L'EXPERIMENTATION :

FISHER et WEISE (1927) ont été les premiers à reconnaître que la proequine appartient aux substances méthémoglobinigènes. Chez les animaux d'expérience, cette action est particulièrement forte. Chez le chat : l'administration sous-cutanée de doses minima de 1 à 3 mgr de proequine par kg. de poids du corps fait apparaître les

premiers vestiges d'une formation de méthémoglobine dans le sang, laquelle cependant disparaît totalement au bout de 1 à 2 jours. Après des doses de 5 à 7 mgr/kg. la méthémoglobine constitue au bout de quelques heures, plus de deux tiers de l'hémoglobine totale et détermine par là, la mort de l'animal sans permettre de reconnaître d'autres signes d'une intoxication.

Chez le lapin ce sont les troubles de l'activité cardiaque qui dominent le tableau de l'intoxication aiguë ; ils consistent en l'apparence d'extra systoles d'origine ventriculaire en un ralentissement accentué du pouls et enfin en une fibrillation auriculaire et ventriculaire, il y a en même temps chute tensionnelle.

Chez le cobaye on ne peut déceler qu'une formation minime de méthémoglobine, il y a au contraire intoxication insidieuse sans symptômes nets laquelle aboutit à la mort en 10 jours. L'examen histologique permet alors de déceler des lésions dégénératives au niveau du cœur, du foie et des surrénales. La lésion cardiaque figure vraisemblablement au premier plan.

EN CLINIQUE : LA CYANOSE :

Les doses isolées élevées ou l'administration prolongée ininterrompue de doses assez fortes de proequine sont susceptibles de déterminer de la cyanose des lèvres, de la langue, du palais buccal et dans certains cas aussi du lobule de l'oreille et des doigts.

Cette cyanose doit être considéré comme la suite d'une formation de méthémoglobine. La cyanose ne cause que des troubles subjectifs minimes et dans bien des cas les malades eux-mêmes ne s'en aperçoivent pas.

Au cours des premières années du traitement par la proequine, la cyanose a été plus fréquente car à cette époque on utilisait des doses quotidiennes élevées allant jusqu'à 0,10 et plus pendant un laps de temps assez prolongé. Depuis on a appris que les doses quotidiennes de 0,03 et au maximum 0,04 chez l'adulte ne doivent pas être dépassées et qu'elles permettent d'obtenir l'efficacité thérapeutique intégrale de la proequine.

SINTON, en 1930, signale que les individus mal nourris et affaiblis par une longue maladie supportent plus mal la proequine que ceux demeurés relativement forts.

LES COLIQUES :

Un autre phénomène qu'on a enregistré avec l'emploi de la proequine consiste en douleurs épigastriques survenant lorsque le médicament est ingéré à jeun. On a signalé aussi de la diarrhée. (SINTON.)

ACTION CARDIAQUE :

On ne trouve dans la littérature que quelques observations rapportant dans les cinq premiers jours du traitement un ralentissement du pouls allant jusqu'à 52 pulsations par minute (BAERMANN et SMITH) et quelques cas de troubles du rythme (MEMI et SCHULEMAN).

INTOXICATION GENERALE :

Au cours des neuf années d'emploi de la proequine on a signalé à peu près vingt cas d'intoxication d'ordre général par la plasmochine dont douze cas environ se sont terminés par une issue fatale. (BAERMANN et SMITH, CORDES, EISELSBERG, MANSON-BAHR).

Malheureusement on n'a pas réussi jusqu'ici à éclaircir ces cas d'une façon nette et complète ; ils ont été caractérisés par une décomposition aiguë du sang ainsi que par une régénération précipitée des globules rouges et l'augmentation simultanée du nombre des éléments blancs par de l'ictère, des ascensions brusques de la température, des vomissements, des troubles de la conscience et l'apparition d'albumine de cylindres, et d'hémoglobine dans les urines. Ce syndrome fait une apparition soudaine et inattendue ; il n'est pas fonction de la dose de proequine administrée.

SADI DE BUEN signale que sur la totalité des cas qu'il a soigné par la plasmochine, il eut 14 % d'accidents avec des symptômes tels qu'ils nécessiterent la suppression du médicament étant donné l'impossibilité de surveiller les malades comme dans les hôpitaux.

La grande difficulté que rencontre l'éclaircissement du syndrome d'intoxication réside dans le fait que les quelques cas exceptionnels de ce genre ressemblent de très près à la fièvre bilieuse hémoglobulinurique. Seul le laboratoire permet de différencier ces deux affections.

Dans les intoxications par la Plasmochine, il y a méthémoglobinurie tandis que dans la fièvre bilieuse hémoglobininurique il y a oxyhémoglobininurie.

En dehors de ce syndrome d'intoxication, ASHBY signale un cas d'idiosyncrasie simulant l'appendicite après absorption de 8 centg. de proequine en trois jours.

Tous les auteurs conseillent la prudence dans l'administration de la proequine dans le paludisme.

Il existe des contre-indications à son emploi :

Les affections de foie : MULHENS conseille d'être très prudent dans le paludisme compliqué de troubles hépatiques.

SINTON (1930) conseille également en cas d'affection hépatique rénale ou cardiaque ou d'anémie grave, de ne donner que peu ou pas de proequine ; enfin, on évitera aussi l'emploi de ce médicament chez les malades sous-alimentés, les dysentériques et en cas de paludisme particulièrement grave.

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA PROEQUINE

De cette étude de la proequine, premier en date des médicaments synthétiques, on peut déduire que :

La proequine possède une action élective sur les gamètes des différents **Plasmodium** et en particulier sur les gamètes du **Plasmodium falciparum** qu'elle détruit.

La proequine a une action inhibitrice sur l'infection des moustiques. Cette action antisorogonique permet de réaliser une véritable prophylaxie antianophélienne.

Le taux des rechutes après l'administration de la proequine, en moyenne de 7,5 à 10 % est bien inférieur à celui qui est donné par l'emploi de la quinine.

La proequine agit modérément sur les schizontes des **Plasmodium vivax** et **malariae**.

Elle n'agit pas sur les schizontes du **Pl. falciparum**.

Le gros inconvénient de la proequine est sa toxicité.

Dans la prophylaxie du paludisme alors qu'il importe avant tout de supprimer du sang, réservoir de virus, les gamètes, la proequine se montre incontestablement supérieure, mais sa toxicité nécessite une surveillance médicale attentive, parfois très difficile à établir.

LES DERIVES DE LA QUINOLEINE AUTRES QUE LA PROEQUINE

LA RHODOQUINE (710 F)

La Rhodoquine (710 F) est la 6 méthoxy-8-diéthylamino-propylamino-quinoléine de formule $C_{17}H_{25}ON_3 = 287$.

Elle a été découverte par FOURNEAU peu de temps après la plasmochine.

C'est une poudre jaune soluble dans l'eau et qui peut être administrée soit par voie digestive, soit par voie sous-cutanée, en ampoules renfermant 2 cm³ d'une solution à 1 %.

Les comprimés pour la voie digestive sont dosés à 0,01 par comprimé.

EXPERIMENTATION :

Le 710 F a été étudié expérimentalement sur le paludisme des oiseaux. Ed. et Et. SERGENT, CATANELI, TRENSZ et A. SERGENT ont fait des essais sur le **Plasmodium relictum** :

« Pour juger de l'action du 710 Fourneau sur le **Plasmodium relictum**, nous l'avons comparée à l'action de la quinine sur ce parasite en reprenant les expériences que nous fîmes naguère sur la quininisation des oiseaux paludéens. Des sujets infectés non traités servent de témoins communs. »

Les auteurs concluent :

« Nos expériences montrent que le 710 FOURNEAU donné à titre soit curatif, soit préventif, a une action empêchante nette sur l'évolution de l'infection à **Plasmodium relictum** et qu'il cause chez le parasite de profondes altérations. Son efficacité est très voisine de celle de la quinine. »

FOURNEAU (E), M. et Mme TREFOUEL, BOVET et Mlle G. BENOIT étudiant l'action du 710 sur l'**hœmoproteus orizivora** du calfat concluent que « il semble que le 710 pourrait être substitué à la plas-

mochine parce qu'il est moins toxique, que l'écart entre la dose active et la dose tolérée est sensiblement le même (au 150^e de la dose tolérée on observe une action) qu'il offre une plus grande marge de sécurité et qu'enfin il pourrait sans doute être obtenu à un prix beaucoup moins élevé. »

ESSAIS CLINIQUES :

MONIER a fait des essais sur des paralytiques généraux impaludés pour raison thérapeutique (2 malades) et sur des paludéens (3 malades).

Il a observé, dit-il, dans ces cinq essais, une assimilation parfaite du 710 sans aucun phénomène d'intolérance. L'action de la Rhodoquine lui a paru excessivement nette et rapide sur le **Plasmodium vivax**.

Dans les deux cas de malaria expérimentale les doses totales de 0,18 et 0,32 ont évité toute rechute.

Le 710 a permis de ramener la rate dans un cas à des dimensions considérablement moindres en très peu de temps. Enfin, aux doses utilisées, il note un échec sur un porteur de **Pl. procox**. MONIER conclut que la rhodoquine est très active vis-à-vis du **Plasmodium vivax**.

Et. et A. SERGENT, TRENSZ et VOGT ont étudié l'action de la rhodoquine sur 20 paludéens infectés de **Pl. procox** et hospitalisés à l'hôpital de Marengo.

Voici les conclusions des auteurs :

1° — Le 710 donné par injection est mal toléré par l'organisme humain : sur 20 malades 12 ont présenté des symptômes d'insuffisance surrénale plus ou moins intenses : asthénie et fatigue musculaire, troubles abdominaux souvent violents tels que vomissements, diarrhée et surtout douleur épigastrique et barre, tous ces troubles ont disparu assez rapidement à la suite d'injection d'adrénaline.

« 2° — Le 710 employé seul **per os** n'exerce aucune action destructive sur les schizontes du **Pl. procox**. Les schizontes ont toujours persisté dans le sang périphérique quelle que fut la dose de médicament employée.

Nous ne pouvons pas préciser l'action du 710 sur les gamètes.

Chez deux malades seulement on a vu des gamètes qui ont disparu après deux à quatre jours de traitement.

« 3° — Le 710 a peu d'action sur la température et sauf un cas il n'a pas empêché les rechutes thermiques de se produire dans un délai plus ou moins rapproché après la fin du traitement.

« 4° — Les modifications de la splénomégalie par le 710 sont insignifiantes.

« 5° — On obtient des résultats plus satisfaisants en associant la quinine au 710. La dose de 0,06 de 710 et 0,30 de quinine prise plusieurs jours de suite fait disparaître assez rapidement le **Pl. proecox** et regresser la splénomégalie, mais elle est le plus souvent mal tolérée. A dose plus faible 0,04 de 710 et 0,20 de quinine aucun symptôme d'intolérance mais aussi pas de modification du nombre de parasites ni de la splénomégalie. Il est difficile d'apprécier la part qui revient à la quinine dans les effets thérapeutiques de l'association quinine-rhodoquine. »

Dans leurs essais faits à Sidi-Djemil, DECOURT et SICAULT constatent que la rhodoquine donnée seule à des doses variant de 3 à 8 dixièmes de milligramme par kilog de poids, a fait disparaître dans tous les cas les gamètes du sang périphérique, y compris les croissants du **Pl. falciparum** en un temps variant de 3 à 5 jours.

Elle a laissé persister dans trois cas des schizontes du **Pl. falciparum**. Elle n'a pas empêché dans certains cas les résurgences du paludisme.

Par contre la rhodoquine donnée aux mêmes doses en association avec la quinine a fait disparaître définitivement, semble-t-il, les parasites.

Aux doses données et dans les conditions de leur expérience la rhodoquine n'a provoqué aucun trouble.

Les auteurs pensent que si la rhodoquine s'est montrée toxique c'est qu'elle a été utilisée à des doses trop élevées 0,08 par jour et plus.

L'ASSOCIATION RODOQUINE-QUINIOSTOVARSOL :

Certains auteurs ont associé la rhodoquine au quiniostovarsol dans le but d'ajouter à l'action gamétocide de la rhodoquine l'action schizonticide et eutrophique du quiniostovarsol.

SAUTET a fait une bonne étude de cette association médicamenteuse : « Le 710 associé au quiniostovarsol a une action immédiate sur la température. Il s'est montré très efficace dans les trois formes de paludisme.

De plus il présente une action remarquable sur les gamètes qu'il fait disparaître rapidement du sang ; à ce point de vue il présente un gros intérêt pour la lutte antipaludique ayant pour base la destruction du réservoir de virus. Le gros intérêt du 710 associé au quiniostovarsol réside pour le malariologue de carrière en ce fait qu'une cure de stérilisation parasitaire des paludéens peut-être obtenue avec seulement 7 grammes de quinine grâce à son association avec 7 gr. de stovarsol et 1 gr. 12 de rhodoquine.

Or, pour celui qui connaît d'une part, la production volontairement restreinte de la quinine dans le monde, et d'autre part son prix excessif qui rend souvent son emploi très restreint dans les organisations antipaludiques à budget faible, il est particulièrement intéressant d'avoir à sa disposition un produit qui permette d'en restreindre l'emploi tout en augmentant son efficacité antiparasitaire.

MASSIAS a fait des essais analogues : « Le 710 associé au quiniostovarsol à la dose quotidienne de 1 gr. de quiniostovarsol et 0,80 de rhodoquine a été bien supporté. Nous n'avons pas constaté de vomissements, même chez les malades en plein accès fébrile.

Sur le **Pl. vivax** l'action est très rapide. Les schizontes et formes de divisions schizogoniques disparaissent immédiatement après le premier jour de traitement.

Sur le **Pl. procox** l'action est aussi rapide. Les schizontes même très nombreux, disparaissent en 1 ou 2 jours. Les gamètes nombreux deviennent rares au bout de 2 jours et disparaissent en 2 ou 3 jours.

L'efficacité de l'association 710-quiniostovarsol paraît être la résultante de l'action propre de chaque constituant, l'un d'eux jouant le rôle d'un mordant. Le quiniostovarsol apporte son action eutrophique. »

MONIER à Tananarive étudie l'action de la Stovoquine (mélange rhodoquine quiniostovarsol). Il constate aussi ses effets sur les

schizontes et les gamètes des différents **Plasmodium** qui sont favorables.

Il conclut que la stovoquine a un coefficient de stérilisation immédiate excellent, une très bonne action sur les rechutes. Il pense que le traitement doit être plusieurs fois renouvelé si l'on veut éviter les rechutes.

LE 574 FOURNEAU

Le 574 Fourneau ou dichlorhydrate 6-méthoxy 8 diméthylamino-propylamino-quinoléine a été expérimenté au Maroc par SICAULT et DECOURT qui ont constaté des troubles toxiques chez quelques malades.

Il s'est montré actif contre les diverses variétés et les diverses formes d'hématozoaires y compris les corps en croissant. Le 574 donné seul n'empêche pas toujours les parasites de reparaitre dans le sang périphérique un mois et demi après le traitement.

MASSIAS a des conclusions identiques et préconise l'association du 574 au quiniostovarsol. Il aurait obtenu, grâce à cette association, des résultats favorables.

L'auteur pense que « à toxicité égale la rhodoquine (710) plus active que le 574 lui est préférable ».

LE 915 FOURNEAU

Le 915 est le sel de l'acide acétylamino oxyphényl arsinique (stovarsol) avec la diéthylamino undécylamino méthoxy-quinoléine. Il a été étudié par André SERGENT et P. VOGT qui ont obtenu les résultats suivants :

« A de fortes doses quotidiennes (0,90 à 1 g. 05) il se montre actif et détruit rapidement aussi bien les formes jeunes et les schizontes que les gamètes du **Plasmodium proecox**.

Mais il est parfois mal toléré.

A la dose quotidienne de 0,60 il se montre aussi efficace qu'aux doses supérieures et ne provoque aucun symptôme d'intolérance, sauf une grande lassitude.

Aux doses inférieures il est peu efficace. Le 915 n'empêche pas les rechutes thermiques et parasitaires de se produire quelle que soit la quantité de médicament absorbée.

LE 664 FOURNEAU

MONIER rapporte les expériences faites au laboratoire du Professeur MARCHOUX avec un nouveau dérivé quinoléinique, le 664 FOURNEAU : « Le 664 paraît avoir une action thérapeutique efficace sur le *Plasmodium vivax* parasite de la malaria expérimentale. La dose de 0,06 à 0,08 par jour est la dose optimale. L'action relative sur les gamètes et les schizontes ne nous a pas paru très nette étant donné la rareté des formes sexuées. Toutefois, dès le troisième jour du traitement nous n'avons plus trouvé dans tous les cas que des schizontes. »

LA DIMEPLASMINE

Autre dérivé quinoléinique étudié par SINTON (J.A.) ; il est rapidement tombé dans l'oubli.

LE PLASMOCIDE

Le plasmocide est un dérivé de la quinoléine étudié en Russie par TAREJEW, EPTEIN, GANTÆVA, RASKIN et BOLOTINA.

Le plasmocide est une poudre de couleur jaune brun insoluble dans l'eau et dépourvue de tout goût. Elle est administrée sous forme de comprimés à 0,03. Les malades reçoivent 5 comprimés par jour (0,15). Le remède est administré 3 jours de suite avec une pause les 4 jours suivants et ainsi de suite pendant 4 ou 6 semaines.

Les auteurs font des essais sur 94 malades et démontrent l'action très efficace du plasmocide sur les parasites. Il provoque dans la majorité des cas la guérison (fièvre tierce et fièvre quarte).

De plus le plasmocide fait disparaître du sang les croissants du *Pl. falciparum* à la moyenne de 4,8 par jour. Enfin l'administration de 0,03 de plasmocide suffit pour prévenir le développement des parasites du paludisme dans le corps de l'anophèle.

Les auteurs n'ont pas noté « des phénomènes toxiques graves après l'emploi du plasmocide, ce qui a lieu bien souvent pendant le traitement par la plasmochine. »

De tous ces dérivés de la quinoléine seul le 710 ou rhodoquine est utilisé à l'heure actuelle dans le traitement et la prophylaxie du paludisme.

Nous verrons plus loin que c'est sous forme d'association rhodoquine-proequine que l'on tend de plus en plus à employer ce produit.

LES DERIVES DE L'ACRIDINE

LA QUINACRINE

HISTORIQUE :

En 1931 MIETZSCH et MAUSS ont créé par synthèse un corps complexe dérivé de l'acridine qu'ils ont appelé : atébrine, tandis qu'en France FOURNEAU préparait un produit identique : La quinacrine.

COMPOSITION :

Chimiquement la quinacrine-base doit être considérée comme la chloro-2 diéthylamino-pentylamino-5 méthoxy-7 acridine.

Les comprimés destinés au traitement par voie buccale renferment le di-chlorhydrate de ce corps et les ampoules pour l'administration parentérale le di-méthanesulfonate. C'est une poudre de couleur jaune clair soluble dans l'eau, de saveur amère à réaction neutre.

Les solutions aqueuses de quinacrine présentent dans la bande bleue du spectre des commencements d'absorptions lumineuses dont le maximum pourtant se trouve déjà dans l'ultra-violet ; la lumière ultra-violette produit une vive fluorescence de la quinacrine qui est décelable dans les dilutions aqueuses jusqu'à 15.000.000. L'élimination de la quinacrine se fait par les urines et la bile.

EXPERIMENTATION :

L'expérimentation des nouveaux médicaments synthétiques sur des états infectieux analogues des oiseaux a permis de préciser l'action de ces médicaments. Les recherches en question sont liées aux noms d'Ed. et d'Et. SERGENT (1922), de GIEMSA (1926) et de ROEHL (1926). En expérimentant avec l'infection par le **Proteosome** chez le canari, il a été possible de démontrer l'efficacité ou l'inefficacité d'un médicament contre le parasite pathogène du paludisme.

La méthode de ROEHL ne permettait pas de distinguer le méca-

nisme d'action thérapeutique de la quinine d'une part et d'autre part de la plasmochine sur les parasites de la malaria aviaire. La seule différence qu'il était possible de constater était de nature quantitative et non qualitative.

La méthode de KIKUTH (1932) a permis de reconnaître contre quelle forme du parasite est dirigée l'action de tel ou tel agent chimique. Cet auteur a mis au point l'essai-modèle par adoption de l'infection du pinson des rizières (Calfat) par l'**Hœmoproteus** : L'**Hœmoproteus** est un protozoaire du sang dont les formes sexuées, les gamètes pénètrent dans la circulation sanguine périphérique où elles se développent à l'intérieur des globules rouges. Les stades asexués du parasite se trouvent dans les cellules endothéliales des viscères de l'oiseau où ils se développent en schizontes polynucléaires. Les gamètes de l'**Hœmoproteus** correspondent donc biologiquement aux corps en croissant de la fièvre tierce maligne auxquels ils ressemblent, dans une certaine mesure au point de vue morphologique. Les formes asexuées qui au point de vue biologique, correspondent aux schizontes ou formes annulaires de la fièvre tierce maligne ne peuvent pas être décelées à l'examen du sang.

Lorsqu'on traite par la plasmochine, l'infection hœmoproteïdienne des pinsons des rizières, les gamètes ne disparaissent que passagèrement dans le sang pour y faire leur réapparition quelque temps après la cessation du traitement. Ces rechutes s'expliquent par le fait que les schizontes cantonnés dans les cellules endothéliales des organes internes, ont été insuffisamment influencés par la plasmochine et persistent dans l'organisme de sorte qu'ils sont capables de reproduire de nouveaux gamètes.

Dans ses recherches KIKUTH s'est basé sur l'argumentation hypothétique suivante : « Il ne peut plus y avoir de récides si l'on administre simultanément un médicament qui tue les gamètes (gamétocide) et un médicament qui tue les schizontes (schizonticide) ». C'est pourquoi il a traité l'infection hœmoprotéïdienne des calfats par l'association plasmochine atébrine. Les oiseaux traités de la sorte restèrent indemnes de récides. KIKUTH a pensé avoir démontré par cette expérience que l'atébrine est en premier lieu un médicament schizonticide.

Au cours de ces dernières années on a obtenu de bons résultats

en englobant dans les essais-modèles l'infection plasmodienne chez les singes (CHOPRA et DAS GUPTA — 1934).

L'infection chez les singes de l'espèce macacus rhésus a une évolution morbide foudroyante ; au contraire l'infection a une allure chronique chez le cynomolgus. Ils offrent donc en raison de la diversité de leur évolution, la possibilité d'étudier l'action des médicaments sur les deux types morbides.

C'est grâce à ce test que NAUCK (1934) a pu constater la différence qui existe entre les effets de l'atébrine et ceux de la quinine alors que MALAMOS est parvenu à établir le fait que ni la splénectomie, ni le blocage du système réticulo-endothelial n'influent le moins du monde sur l'effet de l'atébrine.

EXPERIMENTATION SUR LES PARALYTIQUES GENERAUX :

Les essais cliniques effectués avec la quinacrine contre la fièvre tierce bénigne, des paralytiques généraux artificiellement impaludés ont confirmé l'activité antimalarique de la quinacrine.

Cette méthode marque indubitablement un progrès en malariologie, car non seulement on lui doit de nouvelles données sur la biologie de la maladie, mais encore elle a rendu de grands services dans l'examen de nouveaux médicaments. Elle a contribué à apporter des éclaircissements importants dans le problème des rechutes ainsi que dans celui de l'emploi prophylactique des médicaments (JAMES).

C'est PETER qui, le premier, a établi que dans la fièvre tierce maligne, la quinacrine exerce une action destructrice nette sur les schizontes et reste sans action sur les gamètes.

Le Professeur SIOLI, un peu plus tard, expérimente avec des souches de **Pl. vivax**. Il conclut ainsi : « Si l'action de l'atébrine dans le paludisme naturel par transmission anophélienne est la même que celle que nous avons observée dans notre clinique sur les sujets artificiellement impaludés, notre arsenal thérapeutique aura acquis dans l'atébrine une arme extraordinairement précieuse contre la malaria. Au point de vue parasitologique son action se traduit de la façon suivante : 1 fois ou 2 fois 0,10 d'atébrine ne modifient pas la présence du **Plasmodium** dans le sang. Trois fois 0,10 commencent à détruire une partie des parasites, mais laissent en

core intacte une certaine quantité de formes annulaires et de plasmodies à l'état adulte, ainsi que le font voir nos figures.

Si l'on augmente la dose le nombre des formes détruites va croissant, elles ne disparaissent complètement que si l'on pousse la dose totale jusqu'à 0,60 ou au-delà. L'action du médicament n'est pas sensiblement modifiée lorsqu'on administre une seule dose élevée au lieu de la répartir sur 2 ou 3 jours. En donnant une seule fois 0,60 on trouve au bout de 3 heures à côté de plasmodies intactes des formes en voie de destruction ; 5 heures plus tard leur nombre a considérablement diminué et les parasites sont déjà moins reconnaissables à cause d'une coloration moins nette ; le lendemain tous les parasites ont disparu. L'atébriane empêche d'autre part à coup sûr la ou les premières rechutes du paludisme. »

L'expérimentation aviaire d'une part, les essais cliniques effectués sur les paralytiques généraux artificiellement impaludés d'autre part ont montré l'action essentiellement schizonticide de la quinacrine.

LES DOSES :

La dose quotidienne pour le traitement de l'adulte est de 0,30 de quinacrine, cette dose doit être donnée pendant 5 jours et si les malades présentent encore de la fièvre le 3^e ou le 4^e jour pendant 7 jours. Les doses prophylactiques sont variables : leur choix dépend de la décision de recourir soit au traitement prophylactique soit continu, soit intermittent. « Lorsque le médicament est administré quotidiennement, la dose adéquate pour l'adulte est de 0,05. L'administration quotidienne de 0,10 de quinacrine (JAMES 1933), il est vrai, a donné de bons résultats, mais elle a en même temps déterminé des pigmentations jaunâtres trop accentuées de la peau, ce qui, bien entendu, fait paraître cette méthode sous un jour moins favorable.

Lorsque la quinacrine est administrée d'une façon intermittente, on peut, soit donner deux fois 0,20 en deux jours non consécutifs (FARINAUD, PETER, WALLACE), soit des doses uniques hebdomadaires de 0,40 (LABUSCHAGNE, DECOURT).

ACTION STÉRILISANTE DE LA QUINACRINE

DANS LA TIERCE BÉNIGNE :

MUHLENS et FISHER à l'Institut des Maladies tropicales de Hambourg, ont traité 17 cas de tierce bénigne par l'atébrine à doses variant de 0,90 à 4 gr. 80. La majeure partie des patients a présenté un seul accès fébrile après le début du traitement. Les parasites ont disparu du sang périphérique en 3 à 5 jours. Les doses élevées ont été bien supportées.

La plupart de leurs malades avaient été traités avant leur entrée à l'hôpital par des doses variables de quinine sans aucun résultat.

CORDES et DE LA TORRE, à Cuba, ont traité quelques cas de tierce bénigne avec 0,90, 1,20, 1,50 d'atébrine par doses quotidiennes de 0,30 en trois prises. Ils ont constaté le succès de la thérapeutique dès le 2^e ou 3^e jour de traitement par la chute définitive de la température et la disparition des symptômes généraux. Les formes parasitaires jeunes disparurent du sang périphérique dès le troisième jour et ce sont spécialement les cas avec fièvre élevée et nombreux parasites qui réagirent promptement. Les auteurs ont estimé que 1 gr. d'atébrine suffit à stériliser 75 % des cas traités.

GREEN a obtenu par des cures atébriniques de 7 jours à des doses quotidiennes variant de 0,20 à 0,40 des résultats thérapeutiques aussi favorables. À titre comparatif GREEN a traité simultanément un nombre égal de malades par la quinine (2 gr. par jour pendant 7 jours). L'action des deux médicaments en ce qui concerne la disparition du *Plasmodium vivax* du sang et la disparition des accès fébriles a été sensiblement la même. En moyenne la chute de température a été obtenue en 33 heures par l'atébrine, en 30 heures par la quinine. La disparition des parasites en 52 heures avec l'atébrine et 78 heures avec la quinine. Cependant, comme GREEN le constate, l'atébrine empêche les rechutes avec plus de certitude que la quinine.

Dans 30 % des cas, le traitement quinique a été suivi de récidives alors que les malades traités par l'atébrine sont restés indemnes de rechutes pendant le même temps.

NAPIER et DAS GUPTA obtiennent les mêmes résultats favorables par des doses de 0,30 d'atébrine. Dans tous les cas les parasi-

tes ont disparu en quatre jours de traitement et la température est redevenue normale au troisième jour.

PLASMODIUM MALARIAE :

Pour SICART la stérilisation des malades porteurs de *Pl. malariae* est rapidement obtenue grâce à la quinacrine : « Dans tous les cas les parasites avaient disparu à la fin du traitement et des examens de sang successifs n'en ont pas révélés. La splénomégalie a regressé très vite. »

L'auteur conclut : « L'action de la quinacrine sur le *Pl. malariae* est donc sûre et rapide, tant sur les schizontes que sur les gamètes. »

RIOU, GOURRY et Mlle HUSSENET, bien que n'ayant traité par la quinacrine que cinq malades porteurs de *Pl. malariae* pensent que celle-ci est efficace contre l'agent de la fièvre quarte. Ils rapportent le cas d'un adulte qui, après avoir pris 3 gr. 50 de quinine en 48 heures, fut trouvé porteur de *Pl. malariae* avec une température de 38,2 ; la quinacrine à la dose de 0,30 par jour fit baisser presque immédiatement la température et disparaître les hématozoaires.

RAGIOT et ROBIN signalent cependant que le *Pl. malariae* semble avoir montré plus de résistance à la médication acridinique que les autres variétés d'hématozoaires.

PLASMODIUM PROECOX :

Nous avons trouvé dans la littérature de nombreuses observations en faveur de l'action de la quinacrine vis-à-vis de l'agent de la tierce maligne.

André SERGENT et P. VOGT rapportent les expériences effectuées en Algérie : « La quinacrine est administrée seule, en cachets, à 21 paludéens atteints de tierce maligne, 6 présentent un accès aigu de première invasion (tierce maligne pure), 15 autres sont des paludéens chroniques infectés depuis longtemps et hospitalisés pour des rechutes. Ces malades reçoivent 0,30 de quinacrine pris en trois fois pendant 5 jours. Le parasitisme du sang est suivi par des examens microscopiques de frottis faits deux fois par jour, le nombre des parasites est compté dans 100 champs microscopiques. Si les

frottis ne montrent pas de **Plasmodium** on examine des gouttes épaisses. Chez 17 malades, le nombre des parasites est de 10 pour 100 champs environ. Chez les 4 autres, l'infection est beaucoup plus forte : pour 100 champs :

35 trophozoïtes et 1 gamétocyte			
195	»	55	»
356	»	4	»
774	»	0	»

Chez tous ces paludéens dès les deux premiers jours du traitement, les trophozoïtes diminuent brusquement de nombre en même temps que la température redevient normale ; après 4 ou 5 jours de traitement les petites formes annulaires et les schizontes disparaissent entièrement des frottis et des gouttes épaisses.

Au contraire, les gamétocytes, non seulement subsistent pendant toute la durée du traitement, mais augmentent de nombre. La quinacrine n'influence donc que les formes asexuées et reste sans action immédiate sur les formes sexuées. »

DE MELLO et DE AZEVEDO rapportent un cas de fièvre tierce maligne (formes en anneaux, schizontes, pas de gamètes) traité par la quinacrine à raison d'un comprimé par jour pendant 8 jour ; dès le 2^e jour la température est redevenue normale, avant le 5^e jour le sang est libre de parasites.

Pour DECOURT la quinacrine aurait une certaine action sur les gamètes de la tierce maligne : « La quinacrine donnée seule, dit-il, ne fait pas disparaître les corps en croissant, mais contrairement à la quinine elle n'est pas sans action sur eux. Lorsqu'on donne de la quinacrine à un malade porteur de **Pl. falciparum**, on voit les schizontes disparaître rapidement en deux ou trois jours. Vers le deuxième ou troisième jour du traitement les corps en croissant augmentent de nombre ou même apparaissent s'ils étaient absents aux premiers examens, puis ils deviennent plus rares et dès le quatrième jour on ne voit plus qu'un corps en croissant par 5 à 20 champs en goutte épaisse ; de plus, leur aspect morphologique est moins net. Les contours des parasites deviennent flous, le protoplasma, les noyaux prennent moins nettement le colorant et s'ils ne conservaient leur forme caractéristique, il serait souvent difficile de les reconnaître. »

Ces données sur l'action gamétocide de la quinacrine sont en contradiction formelle d'une part avec les données de l'expérimentation, d'autre part avec les essais cliniques démontrant l'action essentiellement schizonticide de la quinacrine.

D'ailleurs, la disparition des corps en croissant a été observée en dehors de tout traitement (ABRAMI et SENEVET) et pour être démonstrative l'expérience ci-dessus aurait dû comporter un lot de témoins non traités.

LES RECHUTES :

Comme foyers d'extension de la maladie, les rechutes sont pour une grande part un facteur important dans la conservation du réservoir du virus humain. Aussi toute médication ayant pour but la stérilisation de ce réservoir de virus doit avant tout supprimer ces rechutes.

Dans le traitement de la fièvre tierce bénigne et de la fièvre quarte, la quinine a donné des résultats très peu favorables. En moyenne le pourcentage des rechutes après le traitement par la quinine a été de 50 à 80 %. L'atébrine donne des résultats plus favorables que la quinine.

BARROWMAN (1933) a enregistré 90 % de rechutes pendant une période d'observation de 6 mois chez des malades traités par la quinine, alors que par l'atébrine, cette proportion n'a été que de 8,4 %.

GREEN donne ce pourcentage de récurrences après le traitement quinique : 55 % dans la tierce bénigne, 33 % dans la quarte et 29 % dans la tierce maligne, tandis qu'après traitement par l'atébrine, il n'a eu aucune récurrence.

THONNARD-NEUMANN et LEDOUX en Colombie ont traité 50 cas avec des résultats remarquables ; aucune rechute n'a été observée pendant 3 mois et demi.

DUNCAN a eu, au cours des traitements par la quinine, 53,7 % de rechutes et seulement 10,7 % de rechutes avec la quinacrine.

CORDES et DE LA TORRE rapportent les résultats du traitement atébrinique de 114 infections à *Pl. falciparum*, 6 infections à *Pl. vivax* et 1 à *Pl. malarica*. Ils n'ont observé que trois rechutes (2,8 %) et dans un cas il s'agissait apparemment d'une réinfestation. Neuf

de leurs malades avaient un syndrome d'hémoglobinurie avec vomissements bilieux et idiosyncrasie marquée pour la quinine qui furent rapidement guéris par l'atébrine.

BRUCE, PHELPS et JANTZEN ont fait des essais sur 124 cas dont 85 % de fièvre tierce maligne et 15 % de fièvre tierce bénigne. Dans la plupart des cas le médicament a été administré le matin en une seule dose de 0,10 à 0,40 pendant 4 à 7 jours. La dose maxima fut de 4 gr. en une semaine. Il n'y eut aucune rechute chez leurs malades.

A la clinique médicale de la Faculté de Médecine d'Athènes, LEVIERATOS et PANAITOPOULOS ont donné l'atébrine pendant trois jours aux doses quotidiennes suivantes : 0,30, 0,40 et 0,50 sans noter ni d'effets secondaires, ni de rechutes dans les 12 cas traités.

VASSILOPOULOS a administré de l'atébrine à 18 paludéens chez lesquels plusieurs traitements quinquies avaient échoué ; tous ces malades (2 fièvres tierce bénigne et 16 fièvres tierce maligne) ont été définitivement guéris.

A Puerto-Rico, FREEMANN attire l'attention sur la disparition des signes morbides et sur la baisse du taux des rechutes après un traitement par l'atébrine administrée à la dose de 0,40 pendant 5 jours après 5 à 6 mois, 20 % des sujets ont présenté des accès fébriles, mais 14 % avaient été réinfectés de sorte que le taux des rechutes vraies a été de 6 % environ.

BARROWMAN en Malaisie a constaté un taux moyen de rechutes de 9 % après l'emploi de la quinacrine.

HOOPS signale que le nombre des paludéens régressa considérablement après la prise de quinacrine. Les avantages de l'atébrine, dit HOOPS, sur les autres agents antipaludéens résident dans la courte durée, dans la simplicité et l'efficacité du traitement, dans sa parfaite tolérance, et dans le pourcentage minime des rechutes par rapport à celui qu'on observe pour les malades traités par la quinine.

Il résulte de ce qui précède que l'atébrine, quelque soit le pays et les conditions de l'expérience, abaisse le pourcentage des rechutes dans une grande proportion par rapport au traitement par la quinine. Dans les régions hyperendémiques tels que les pays malais dans lesquels les taux de rechutes sont particulièrement

élevés avec la quinine et voisins de 50 % le taux moyen des rechutes avec l'atébriane oscille généralement entre 6 et 10 %.

ACTION PREVENTIVE DE LA QUININE

L'EXPERIMENTATION :

KIKUTH et GIOVANNOLA (1933) ont effectué des essais comparatifs avec la quinine, la plasmochine et l'atébriane dans le paludisme aviaire et la méthode expérimentale qu'ils ont employée leur a permis de constater que l'atébriane est le seul médicament susceptible de prolonger, dans des proportions notables, la durée du temps d'incubation.

JAMES a également réalisé des essais prophylactiques avec la quinacrine chez des paralytiques généraux et, en employant plusieurs doses quotidiennes de 0,30 ou une seule dose quotidienne de 0,60 a réussi, chez une partie des malades, à empêcher l'éclosion de l'infection et à prolonger chez une autre partie des malades la durée du temps d'incubation de manière à retarder de quelques mois l'apparition des signes cliniques.

SCESILO expérimente sur 21 volontaires à Java. Ceux-ci sont piqués par des moustiques infectés par le **Pl. vivax**, 5 à 24 heures après avoir pris 0,20 de quinacrine. La dose est continuée 5 jours après l'inoculation ; 6 volontaires sur les 21 sont atteints de fièvre tierce, les 15 autres ne montrent aucun signe d'infection pendant 14 mois d'observation.

SCESILO et GILBERT expérimentent sur 32 volontaires, 21 d'entre eux prennent de l'atébriane préventive, 11 ne prennent rien et servent de contrôle. Tous sont piqués par des moustiques infectés par le **Pl. vivax** : 10 sur 11 des volontaires servant de contrôle sont atteints de paludisme. Sur les 21 volontaires ayant pris de l'atébriane aux doses prophylactiques, 6 seulement furent atteints de paludisme. Les auteurs concluent que dans de nombreux cas, la quinacrine préventive empêche l'infection de l'homme sain par l'hématozoaire du paludisme.

NAPIER et DAS GUPTA rapportent un essai de prophylaxie : 0,10 d'atébriane met à l'abri d'une infection artificielle pratiquée 24 heures plus tard au moyen de piqûres de moustiques infectés.

Il résulte de tous ces essais que la multiplication des parasites dans le sang est empêchée tant que dure l'effet de l'atébrine et qu'il y a même des cas où les porteurs de parasites se voient complètement débarrassés de leurs plasmodies. Comme méthode optimale on a signalé l'administration de 0,20 de quinacrine chez les adultes en deux jours non consécutifs de la semaine.

D'après les données actuelles de la science (3^e rapport de la Commission du paludisme de la S.D.N.) la quinacrine semble être le meilleur prophylactique antipaludique pour l'usage personnel dans les régions infestées par la malaria.

Ses puissants effets sur les formes asexuées du cycle évolutif des plasmodies, notamment sur les formes annulaires précoces, sont universellement reconnus. Il y a lieu de supposer qu'ils complètent d'une façon heureuse l'action prophylactico-causale relative qu'il faut attribuer à ce médicament.

LA TOXICITE DE LA QUINACRINE

Au point de vue pharmacologique la quinacrine doit être considérée comme une substance ne présentant que des effets toxiques faibles atypiques.

Comme effet secondaire le plus frappant mais en même temps absolument inoffensif, il convient de mentionner la pigmentation jaunâtre des téguments qui apparaît à la fin du traitement ou peu après la cure. Il s'agit d'un emmagasinage absolument inoffensif du colorant acridinique jaune au niveau de la peau. L'atébrine ne détermine pas, ainsi que nous l'observons avec les autres préparations acridiniques, une sensibilisation à l'égard des rayons de lumière. Même en cas de coloration très accentuée en jaune, il n'y a pas de photosensibilisation à craindre.

Les douleurs gastriques et les coliques ne s'observent que rarement. En règle générale la préparation est parfaitement tolérée par le tractus gastro intestinal. Si l'administration de la quinacrine seule provoque des douleurs gastriques ou des coliques, il faut vraisemblablement les attribuer à des lésions préalables de la muqueuse gastro-intestinale où se produit une irritation cellulaire locale. Mais même dans ces cas les douleurs peuvent être évitées si l'on

ne fait pas ingérer le médicament à jeun mais après un repas et avec des quantités de liquides considérables.

On a signalé quelques cas rares où le traitement par la quina crine s'est accompagné ou a été suivi de troubles se traduisant par des états d'excitation, des amnésies et des phénomènes rappelant en quelque sorte l'ivresse éthylique (KINGSBURY).

Ces états d'excitation n'ont duré, dans la plupart des cas, que quelques heures, exceptionnellement quelques jours, et ont évolué en règle générale dans un sens favorable.

HECHT a démontré qu'une forte part de la quinacrine prise par la bouche est retenue dans les intestins supérieurs, le foie et la bile et il conclut de ses observations que la quinacrine est excrétée dans le duodénum avec la bile. Il est probable que par l'administration prolongée du médicament, on arrive à un point où le foie est saturé par la quinacrine et où elle agit comme substance parasiticide (BLAZE et SIMEONS).

Enfin AKIL MOUKTAR accuse la quinacrine d'avoir une action dépressive sur le cœur et la circulation « prise en doses massives et répétées, elle pourrait amener des troubles importants de nutrition ».

CONTRE-INDICATIONS :

La quinacrine ne connaît pas de contre-indications proprement dites. À noter pourtant que des effets secondaires cliniques peuvent faire leur apparition chaque fois que l'élimination de la préparation se trouve perturbée d'une façon ou d'une autre et que, par conséquent, celle-ci doit être contrôlée dans les affections avancées du foie ou des reins. Lorsque le contrôle montre que l'élimination n'est pas normale, il y a lieu d'user de prudence lors du choix des doses.

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA QUINACRINE

La quinacrine dérivé acridinique synthétique agit sur les schizontes de toutes les formes de l'infection palustre. Sur les gamétocytes des *Plasmodium vivax* et *malariae*. Elle n'a aucune action sur les formes sexuées du *Pl. falciparum*.

La quinacrine a donc, dans l'ensemble, une action comparable à la quinine. Elle présente cependant sur cette dernière une supériorité évidente :

Le taux des rechutes après l'emploi de la quinacrine est nettement inférieur au taux des rechutes après l'emploi de la quinine.

La quinacrine peut être employée dans les hémoglobinuries paroxystiques et dans les idiosyncrasies à la quinine.

Ses inconvénients sont :

Son inefficacité vis-à-vis des corps en croissant.

Sa toxicité et en particulier la coloration jaune qu'elle confère quelquefois aux téguments.

LES DERIVES DE L'ACRIDINE AUTRES QUE LA QUINACRINE

LE MUSSONATE D'ATEBRINE --- LE TEBETREEN

Le mussonate d'atébrine est un sel nouveau d'atébrine injectable très soluble et non toxique. Il se conserve assez bien sous les tropiques à l'état de substance sèche et dont 12 cgr. 5 correspondent à 10 cgr. de dichlorydrate d'atébrine ou atébrine injectable.

VAN SLYPE l'a utilisé dans le paludisme chronique des enfants noirs à la dose de 12 cg. 5 à 50 cg. intramusculaire. Le produit se comporte comme parasiticide d'action lente, agissant électivement sur les schizontes jeunes. VAN SLYPE admet que le mussonate d'atébrine peut servir dans le traitement du paludisme chronique, l'atébrine per os et l'atébrine injectable dans les cas aigus.

Le Dr G. HOOLE a traité 20 agents de police par le mussonate d'atébrine en injection, chez 2 malades la première injection fut suivie de symptômes toxiques et l'on n'en fit pas d'autres. Sur les 18 malades restant 10 eurent une rechute dans le mois.

DE SILVA relate qu'à Nohara Jail parmi 18 agents de police impaludés qu'il a traités avec le mussonate d'atébrine (2 injections par malade), 1 eut une rechute pendant la seconde semaine, 2 pendant la troisième, 3 pendant la quatrième et 2 pendant la cinquième.

LE TEBETREEN :

Le tébétreen ou méthyl-hydro-cupréine acridine est un autre produit dérivé de l'acridine avec addition d'un sel biliaire dans le but de rendre non toxique la préparation.

Le tébétreen agirait sur les schizontes plus vite que la quinine. Il aurait une certaine action sur les gamètes (Marcel LEGER).

LES DERIVES DE LA DIHYDROQUINAMINE

LE COMPLEXE GAMETOCIDE « C G » OU GAMETOXYL

Dans une communication faite le 26 janvier 1933 à la Société de Médecine et d'Hygiène tropicales et intitulée : « Sur un nouveau dérivé de la quinine à action gamétocide », E. CHARRON a présenté ce nouveau produit dans les termes suivants :

« Bien que la quinine soit considérée comme le spécifique par excellence de l'infection palustre, on sait depuis longtemps qu'elle n'agit à l'ordinaire que sur les formes asexuées des plasmodies humaines. Malgré un traitement prolongé à hautes doses quotidiennes, 0,05 par kg de poids du malade pendant la période fébrile, puis 0,037 par kilogramme les jours suivants, ceci continué environ 15 jours pour le paludisme schizogonique et deux mois pour le paludisme sporogonique, un nombre relativement élevé de malades ne parvient pas à être débarrassé de ses gamètes.

Il m'a donc semblé intéressant de rechercher si par des apports synthétiques appropriés, il n'était pas possible de conférer à la quinine et non pas à la quinoléine ou à l'acridine ainsi que l'ont fait SCHULEMAN, SCHONHOFER et WINGLER pour la plasmochine et l'atébrine, une spécificité supérieure à celle qu'elle possède normalement vis-à-vis des différentes formes et espèces de plasmodies humaines.

Par hydrogénation en présence du palladium colloïdal, la quinine perd la double liaison de sa chaîne vinylée et se change en dihydroquinine, ce qui accroît son action parasiticide sans augmenter sa toxicité.

La dihydroquinine nitrée en 8 c'est-à-dire en ortho puis réduite par l'étain et l'acide chlorydrique donne la dihydroquinamine. En partant de la dihydroquinamine les produits suivants ont alors été préparés :

La dihydroquinamine acridine.

Une méroquinyldihydroquinamine.

De nombreux dérivés substitués dont le plus important est la diéthanol dihydroquinamine ».

La diéthanol dihydroquinamine est une poudre blanche de saveur amère faiblement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et donnant avec les acides des sels parfaitement cristallisés, dont un, le chlorydrate de diéthanol dihydroquinamine uranyle est employé dans le complexe gamétocide.

Un peu plus tard, CHARRON introduisait en thérapeutique un organo-arsenical : l'acide benzylène-éthyl arsianilique utilisé dans le complexe gamétocide à l'état de benzylène éthyl arsianilate de diéthanol dihydroquinamine.

LE GAMETOXYL :

Le gamétoxyl ou complexe gamétocide contient :

1° Du chlorhydrate neutre de quinine (action schizonticide connue).

2° Un dérivé aminé de substitution : le chlorydrate de diéthanol dihydroquinamine (action gamétocide 43 fois supérieure à celle de la quinine) ;

3° Un radical uranyl exaltant la fluorescence et l'action antimalarique ;

4° Un nouvel organo-arsenical : l'acide benzylène éthyl arsianilique schizonticide (électif pour *Plasmodium vivax*) et stimulant des forces défensives de l'organisme. (KROUCH).

Le produit est préparé sous deux formes :

1° en ampoules contenant pour 5 cc. :

Chlorydrate de diéthanol dihydroquinamine uranyle	0 g. 010
Benzylène éthylarsianilate de diéthanol dihydroquinamine	0 g. 050
Chlorydrate neutre de quinine	0 g. 350
Uréthane	0 g. 175

2° En dragées renfermant par unité :

Chlorydrate de diéthanol dihydroquinamine uranyle	0 g. 025
Benzylène éthylarsianilate de diéthanol dihydroquinamine	0 g. 050
Ethyl carbonate de quinine	0 g. 225

ACTION DU GAMETOXYL DANS LA PROPHYLAXIE DU PALUDISME :

MAAREK rapporte les avantages de l'emploi du gamétoxyl dans la prophylaxie antipalustre :

« Le gamétoxyl semble capable de remplacer la quinine dans la prophylaxie du paludisme car ici, encore plus que pour le traitement, ce qui compte c'est le gamète. » Compte tenu des différences d'activité, le prix de revient du gamétoxyl est inférieur à celui de la quinine et par conséquent bien inférieur à celui des corps de synthèse proposés à côté de lui. Mais surtout alors que l'emploi des dérivés de quinoléine ou d'acridine est impossible si les sujets ne peuvent bénéficier d'une surveillance médicale constante, l'utilisation du gamétoxyl n'autorise aucune crainte à ce point de vue, et de là découle tout son intérêt prophylactique. L'auteur ajoute : « Au point de vue prophylactique le gamétoxyl est appelé à prendre une place très importante du fait de son action vis-à-vis des gamètes, puisque si le moustique ne peut, en piquant un paludéen absorber de gamètes, il ne sera pas dangereux. Par sa double action schizonticide et gamétocide, le gamétoxyl a donc une valeur préventive nettement supérieure à celle de la quinine d'autant que l'action de celle-ci sur le **falciparum** est à peu près nulle. Sous un angle différent l'emploi du gamétoxyl est également intéressant dans la prophylaxie du paludisme : on sait que les producteurs de quinine dans un but financier limitent le nombre des arbres à quinquina, il y a en effet un problème économique de la quinine. Il est donc précieux de posséder un produit qui pour des résultats égaux ou supérieurs en matière de prophylaxie demande moins de quinine, coûte moins cher que celle-ci. »

LES DOSES :

Les doses employées au point de vue prophylactique sont de 0,30 par jour ou tous les deux jours sous formes de comprimés, un demi-comprimé à 0,30 par jour ou tous les deux jours pour les enfants. Les injections intraveineuses et intramusculaires de gamétôxyl injectable n'ont pas été expérimentées dans un but prophylactique.

TOXICITE :

L'expérimentation chez le lapin a montré que le gamétoxyl a une toxicité minime, celle-ci pouvant être comparée à celle de la quinine, donc pratiquement nulle. En effet, il n'y a jamais eu même lorsque le produit a été employé à dose trop élevée, (en particulier, lorsque le gamétoxyl fut administré à dose de 6 cc. par jour à un sujet de 42 kg.) d'accidents sérieux ; et si l'on compare ce fait aux nombreux cas d'intoxication donnés par l'emploi de la plasmochine par exemple, ceci a une grosse valeur. (MAAREK.)

On a signalé cependant des phénomènes digestifs sous forme de nausées et vomissements, des vertiges avec tachycardie. Il s'agit toujours de troubles rares et peu sérieux qui ne sauraient être comparés avec ceux de certains autres corps de synthèse.

SAUTET a expérimenté le nouveau produit en Corse, il conclut : « Les injections ont donné de très bons résultats, la température est tombée, les parasites schizontes et gamètes ont disparus dès les premières piqûres et la rate est redevenue normale au bout d'un temps très court. Malheureusement ces qualités excellentes sont fortement battues en brèche par les troubles qu'il produit en général, nausées, gastralgie.

Le traitement par les dragées s'est montré le plus souvent complètement inefficace. Nous attribuons ces échecs à la forme dragée employée, le médicament passant peut-être par le tube digestif sans être absorbé. »

Stéphan TARA rapporte : « La dihydroquinamine ne nous a jamais donné d'échecs. Ce médicament paraît être un médicament spécifique du palludisme tropical, il importe de prendre garde que son emploi s'accompagne souvent de phénomène de choc. »

CONCLUSION :

L'expérimentation du gamétoxyl dans la prophylaxie du paludisme n'étant pas encore suffisante pour nous permettre de conclure d'une façon catégorique, nous nous contenterons de donner ici les conclusions du Dr KROUCH de Grombalia (Tunisie).

ACTION DANS LA PROTECTION DE L'HOMME SAIN :

L'action du gamétoxyl dans la destruction des sporozoïtes, indéterminée, est peu probable. Mais par une action immédiate, rapide sur les jeunes schizontes en formation et par une action empêchant le développement des formes sexuées, le gamétoxyl peut rendre des services appréciables par administration en doses faibles espacées.

ACTION SUR LE RESERVOIR DE VIRUS :

L'action stérilisante est certaine : action puissante contre la formation des gamétocytes et des gamètes, action gamétocide forte et rapide pour le **vivax**, nette mais plus lente pour le **falciparum**. (KROUCH).

LES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

I. — LA QUINOPLASMINE OU QUINIOPROEQUINE

Reconnaissant que d'une façon générale la plasmochine exerce une action plus forte sur les gamètes et une action moins intense sur les formes asexuées de l'hématozoaire MULHENS a préconisé l'association de la plasmochine avec la quinine.

Le premier produit préparé dans ce sens est la plasmochine composée qui contient 0,01 de plasmochine et 0,125 de sulfate de quinine pour 1 comprimé. Les doses employées dans le traitement étaient de 6 à 10 comprimés par jour : soit une dose quotidienne de 0,06 à 0,10 de plasmochine plus 0,75 à 1 gr. 25 de quinine.

MULHENS signale que la plasmochine composée a donné, au cours des expérimentations qui ont suivi, de très bons résultats sur les différents **Plasmodium** du paludisme, sur leurs formes sexuées et asexuées. Cependant ces doses très fortes de plasmochine ont causé des accidents toxiques, aussi le désir de réduire autant que possible la nocivité de la médication incita divers auteurs à réduire la quantité de plasmochine et à augmenter la dose de quinine.

Il convient de citer tout d'abord le rapport de MACPHAIL qui fait des essais dans les concessions de l'« United Fruit Company » et conclut que la meilleure dose quotidienne est celle qui offre 0,04 de plasmochine et au moins un gramme de quinine. SMITH préfère 0,04 de plasmochine et 1,20 de quinine. SINTON fait des recherches dans l'armée britannique des Indes ; de tous ses travaux il ressort que, notamment dans les régions à climat chaud, des doses quotidiennes de 0,04 de plasmochine associées à 1,20 de quinine donnent les meilleurs résultats. C'est ainsi qu'un nouveau comprimé contenant 0,01 de plasmochine et 0,30 de quinine a été préparé sous le nom de quinoplasmine ou quinioproequine. Une solution pour injection contenant 0,01 de plasmochine et 0,30 de quinine par 1 cc. a été aussi employée.

VALEUR DANS LA STERILISATION DU RESERVOIR DE VIRUS :

DEEKS rapporte les résultats donnés par l'association proëquine quinine. Il est d'avis que la proëquine et la quinine se complètent l'une, l'autre, et que dans toutes les formes de paludisme, il est indiqué d'administrer toutes deux afin d'obtenir un résultat optimum. Avec un index parasitaire de 30 % il est bon de faire un « blanket treatment ». En administrant 1 comprimé de plasmochine composée et 0,65 de sulfate de quinine deux fois par jour pour la durée de 6 jours ; au bout de deux semaines : 2^e examen et même traitement pendant 6 jours pour tous les porteurs de parasites alors déterminés. Il croit pouvoir stériliser avec la première cure 80 % des malades et avec la deuxième le reste. Ce traitement est dépourvu de tout danger. Si l'on a constaté par divers examens généraux que l'index parasitaire est inférieur à 30 % on procèdera à un traitement individuel de tous les cas infectés, notamment des porteurs de gamètes. »

BROSIUS donne un aperçu sur le mode de traitement qu'il a appliqué dans le district d'Almirante : tout adulte qui veut se soumettre aux mesures d'assainissement reçoit deux fois par jour 0,65 de quinine et deux comprimés de plasmochine composée. 2.000 sujets sur 5.000 ont été ainsi traités pendant 6 jours, 500 environ, pendant 5 jours, 500 pendant 4 et 500 pendant 3 jours. A l'appui de la dose de plasmochine administrée, considérée par BARBER et ses collaborateurs comme étant relativement élevée, il mentionne le fait qu'une grande partie des habitants ne prend pas la dose totale, que nous ne savons pas encore combien de temps se maintient l'action inhibitrice du médicament sur les gamètes (les grosses doses donnant ainsi la possibilité d'un effet prolongé).

LES RECHUTES :

Quel est la proportion des rechutes après l'emploi de la quinioproëquine ?

KLIGER et MER font des expériences comparatives : 47 enfants fortement atteints de paludisme et non traités jusque là furent divisés en trois groupes. Le premier reçut de la quinioproëquine, le second de la quinine et le troisième fut non traité. Jusqu'à l'âge de

2 ans on administra 0,40 de sulfate de quinine par jour, jusqu'à 6 ans 0,75. En ce qui concerne le traitement combiné, les petits enfants reçurent 0,25 de quinine et 0,002 de plasmochine ; les enfants plus grands 0,45 de quinine et 0,0075 de plasmochine, il y avait toutes les formes de paludisme. Le traitement dura du 13 au 17 mars, et les petits malades furent examinés toutes les semaines jusqu'au 9 mai. Tandis que parmi les 18 enfants traités par la quinine, il y avait 7 rechutes, les 17 enfants soumis à la quino plasmine n'avaient parmi eux que 2 rechutes et les 12 cas de contrôle rechutaient tous.

DIXON a suivi pendant des périodes de 10 mois à plus de trois ans 600 cas de paludisme traités par la quinioproequine. Il a enregistré 4 à 18 % de rechutes dans 215 cas de fièvre bénigne de première invasion, 4 à 7 % dans 141 cas de fièvre tierce bénigne récidivants et 2 % dans les cas récidivants de fièvre tierce maligne.

MANIFOLD fait des essais étendus sur 3.187 soldats (dont 1.286 Européens et 1.901 Hindous) atteints de fièvre tierce bénigne. La dose de médicament est de 0,02 de plasmochine et 0,65 de quinine matin et soir. Le pourcentage des effets secondaires (douleurs gastriques, cyanose, troubles de la digestion) a été plus élevé chez les Européens que chez les Hindous. Le nombre des rechutes a été chez tous les soldats de 5,2 % y compris les réinfections éventuelles.

Dans de nombreuses cliniques la S.D.N. a organisé des essais avec la quinioproequine. Dans la fièvre quarte 4 comprimés par jour pris pendant 10 à 21 jours ont produit des guérisons dans la proportion de 100 %, dans la fièvre bénigne on nota 4 % de rechutes, dans la fièvre maligne les corps en croissant ont disparu en 5 à 6 jours (PELTIER).

FROILANO DE MELLO et BRAS DE SA rapportent des essais de plasmochination en masse des localités malariennes. Dans un village isolé de 200 habitants dans les Indes portugaises : le paludisme y est très grave (fièvre tierce maligne surtout), on fait un traitement de 8 jours : adulte 0,03 de plasmochine et 0,050 de quinine par jour.

Ce traitement est suivi d'un traitement de consolidation avec doses égales et ensuite un traitement prophylactique pendant deux mois et demi avec les mêmes doses journalières et une fois par

semaine. Les auteurs concluent : On n'a noté qu'un seul cas de fièvre, l'index splénique est tombé de 82,7 à 27,2 %. Pendant toute l'année qui a suivi on n'a constaté que 8 cas de paludisme, tandis qu'avant l'essai d'assainissement un quart environ de la population a été journellement atteint de frissons. La plasmochine composée constitue donc un remède de tout premier ordre pour réaliser l'assainissement pratique des localités impaludées.

SLATINEANU, BALTEANU et ALEXA ont fait en Roumanie des recherches comparatives sur l'action thérapeutique de la quinoplasmine et du sulfate de quinine. 59 malades furent soumis au premier médicament (0,90 de quinine et 0,03 de plasmochine pendant 20 jours) ; avec le sulfate de quinine on a traité 20 malades pendant 42 jours, les sujets furent suivis pendant 6 à 9 mois, le taux des rechutes fut de 37,5 % après la quinine et inférieur à 10 % après le traitement combiné.

Se basant sur plus de 2.000 observations de cas de paludisme traités à l'hôpital, ZAPOROJAN constate qu'en 1930 après le traitement par la quinine, 57 % de malades présentent des rechutes tandis qu'en 1932 par l'usage de la quinoplasmine et de la plasmochine composée, il ne se produisit aucune rechute dans le délai d'une année.

Le traitement combiné fut essayé en Argentine par MAZZA et SALVADOR qui ont eu 50 succès sur 50 malades dont beaucoup avaient suivi sans succès des cures quiniques.

Les auteurs japonais MORISHITA, MIYAHARA, ISHIOKA confirment l'efficacité des dérivés quinoléiniques dans la fièvre quarte. Ils relatent 30 cas de paludisme quarte qu'ils ont traités pendant 5 jours par 0,80 de quinine et 0,04 de plasmochine. Ils n'ont noté aucune rechute tandis que tous les témoins traités par la quinine seule en ont eu.

Dans un rapport d'ensemble sur les résultats obtenus avec les produits synthétiques antipaludéens, KNOWLES (Calcutta) rappelle qu'avec l'action de la plasmochine sur les formes sexuées de l'hémotozoaire il ne faut pas oublier son action vis-à-vis des schizontes. Il mentionne qu'au Bengale (Indes Anglaises) le taux des rechutes de la fièvre tierce bénigne après un traitement par la quinine dépassait toujours 50 % et même 70 % et cela quelque fut la mé-

thode d'administration utilisée. Avec la plasmochine seule ce taux descendit à 30 %, avec le traitement mixte plasmochine et quinine il tomba à 9 % même là où l'on effectua qu'une cure, y compris les cas particulièrement tenaces tendant aux rechutes multiples. Il ressort de ce qui précède que la quinoplasmine est une association d'une valeur incontestable capable de réduire à des taux très bas le nombre des rechutes.

II. — L'ASSOCIATION QUINACRINE-PROEQUINE

La quinacrine se montrant un excellent schizonticide on eut rapidement l'idée de compléter son action par l'emploi simultané de la proequine, médicament gamétocide. De nombreuses expériences ont été entreprises dans le but de déterminer la valeur de cette association médicamenteuse.

D'après une expérience faite sur 131 malades WYNNE (Etats-Unis) considère que dans le traitement de la malarie par la quinacrine et la proequine, les résultats sont supérieurs à la quinine aussi bien en ce qui concerne le fait de juguler l'accès que celui de prévenir les rechutes.

FARINEAU et MOREAU rapportent un exemple de prophylaxie par les médicaments synthétiques associés, en Indochine. Les mesures ont été appliquées à Bu-Plok et à Deshayes, postes les plus malsains, les deux autres postes : Le Rolland et Gatille ont été conservés comme témoins et sont restés soumis à la quinine préventive à la dose de 0,50 par jour. La totalité des occupants des deux postes a reçu tout d'abord un traitement curatif collectif comprenant : quinacrine 0,30 pendant 5 jours et proequine 0,02 pendant les 5 jours suivants. Comme traitement d'entretien à Deshayes on donna 0,30 de quinacrine une fois par semaine, à Bu-Plok deux distributions par semaine de quinacrine 0,20, et de proequine 0,02. L'évolution de la situation sanitaire a été suivie de très près au moyen de la courbe des indisponibilités mensuelles et par des examens hématologiques régulièrement pratiqués sur la totalité des sujets soumis à la médication synthétique.

... Les résultats ont été dans l'ensemble extrêmement satisfaisants. La mortalité imputable au paludisme est tombée à zéro. La morbidité sous toutes ses formes a été considérablement réduite. Il en a

été de même des taux d'infection bien qu'en ce qui concerne ces derniers, l'amélioration, comme il est de règle, se soit montré le moins accusée. Au contraire à Le Rolland et à Gatille où la population a été soumise à la quinine préventive la poussée endémique palustre habituelle en Indochine, au début de la saison des pluies fut aussi intense. Les auteurs concluent que l'efficacité de la prophylaxie collective mixte (quinacrine proequine) est manifeste et ne saurait se comparer à celle de la quinine préventive.

BENARROCH et BOOS (Vénézuéla) ont traité en collaboration avec le Professeur MULHENS quatre cas de fièvre tierce maligne et une infection mixte (**Pl. falciparum** et **Pl. vivax**) de mai à juillet de la même année, dans un asile de garçons, ils ont appliqué le traitement mixte à 20 infections aiguës (75 % de **Pl. falciparum** et 25 % de **vivax**), la posologie fut la suivante : jusqu'à 10 ans 0,10 d'atébrine plus 0,01 de plasmochine, de 10 à 16 ans 0,20 d'atébrine plus 0,02 de plasmochine. Au-dessus de 16 ans 0,30 d'atébrine plus 0,03 de plasmochine.

Ils ont fait trois séries de ce traitement de trois jours chacun séparées de pauses de même durée. Pendant un temps d'observation d'une année et plus il n'y eut aucune rechute et dans les circonstances de l'observation les symptômes cliniques éventuels n'auraient pas pu passer inaperçus ; 31 cas de contrôle traités par la plasmochine composée montraient des accès fébriles dans le même temps. Les auteurs croient que par rapport aux rechutes la plasmochine atébrine est supérieure à la plasmochine quinine.

HENDERSON a traité au Soudan deux séries de 25 sujets. Dans la première série les malades reçurent 0,30 d'atébrine plus 0,03 de plasmochine par jour pendant 5 jours ; dans la série II ils reçurent 0,20 d'atébrine et 0,02 de plasmochine par jour pendant huit jours. Les sujets sont restés en observation durant 3 mois, il y eut 3 rechutes de fièvre tropicale dans la série I, aucune rechute dans la série II.

En Yougoslavie, NEZIC a traité 79 malades atteints de malaria en prescrivant 0,03 de plasmochine plus 0,30 d'atébrine quotidiennement pendant 5 jours en une seule dose. Le médicament fut bien toléré (seuls 3 malades se plaignirent de légères douleurs abdominales) et parmi les 35 cas observés durant 8 mois, il y eut une seule rechute de tierce bénigne (2,8 %).

SKARIC et TARTAGLIA ont traité 111 malades par la médication mixte quinacrine proequine, ils ont constaté un taux de rechutes de 10 % environ.

BARROWMANN compare les résultats des cures de trois semaines par la plasmochine-quinine et des cures d'une semaine par l'atébrine-plasmochine, il constate la supériorité de l'atébrine-plasmochine aussi bien dans la fièvre tierce bénigne que dans la fièvre tierce maligne, l'atébrine-plasmochine donnant environ six fois plus de guérisons définitives tout en étant d'un tiers plus économique. BARROWMANN obtient en effet, par l'emploi de la quinine et de la plasmochine (21 jours), 20 % en moyenne de rechutes. Par l'emploi de l'atébrine et de la plasmochine (6 jours), 3,5 % en moyenne de rechutes.

De l'ensemble de ces observations recueillies dans des régions paludéennes les plus différentes du globe, il ressort la grande activité du traitement combiné quinacrine proequine contre toutes les souches d'hématozoaires palustres amenant le plus souvent la guérison complète et définitive du paludisme.

III. — L'ASSOCIATION QUINACRINE-RHODOQUINE

Le même principe association d'un médicament gamétocide à un médicament schizonticide est à la base de l'association médicamenteuse quinacrine-rhodoquine.

En Guyane, BERNY et NICOLAS, dans une expérience effectuée à la Crique Anguille, ont étudié ce traitement combiné. Tous les dimanches chaque homme absorbe en présence d'un fonctionnaire trois comprimés de quinacrine à 0,10 et deux comprimés de rhodoquine à 0,01. La campagne antipaludique se poursuit durant 6 mois, elle se termine le 1^{er} juillet 1936. La médication est très bien supportée par tous et aucun accident d'intolérance n'est signalé. Les premiers jours de juillet l'index plasmodique est tombé de 13 % à zéro.

Les auteurs concluent : « La prophylaxie collective médicamenteuse mixte (quinacrine-rhodoquine) nous paraît être une méthode de choix. Hebdomadaire, elle ne gêne en rien l'activité économique d'une collectivité. Elle est très efficace et nous paraît bien supé-

rieure à toutes les méthodes de prophylaxie médicamenteuses employées jusqu'à ce jour. »

Les auteurs signalent qu'un camp témoin situé à 25 km. de la Crique Anguille fut très touché par le paludisme pendant la même période.

IV. — L'ASSOCIATION RHODOQUINE-PROEQUINE.

LA RODOPREQUINE

La proequine et la rhodoquine ont de nombreux caractères communs, leurs formules chimiques sont voisines, leurs usages thérapeutiques sont les mêmes, leurs doses actives aussi bien que leurs doses toxiques étant sensiblement analogues.

Pourtant les symptômes toxiques qui ont été observés après leur emploi sont très différents pour chacun de ces corps. Le signe qui décèle l'intolérance à la proequine est la cyanose, car elle provoque à dose toxique la formation de méthémoglobine et quelques troubles de la musculature cardiaque.

La rhodoquine n'a, par contre, jamais provoqué de cyanose, l'intolérance se révèle sous forme de troubles nerveux (vertiges, parésies, diplopie), troubles que la proequine, inversement, ne provoque pas.

DECOURT a montré que les deux corps possèdent une « électivité toxique » qui porte sur des cellules embryologiquement différentes. La proequine est toxique pour le globule rouge et le myocarde qui sont d'origine mésodermique alors que la rhodoquine est toxique pour la cellule nerveuse qui est d'origine ectodermique. Partant de ces constatations, DECOURT a supposé que la toxicité de ces deux corps devait rester dissociée si on les administre simultanément alors que leur activité étant homologue devait s'associer. Une série d'expériences importantes effectuées sur les animaux de laboratoire (souris, chat, cobaye) et complétées par de larges essais clinique, a montré la réalité de cette hypothèse. Il résulte que l'association par partie égale de rhodoquine et de proequine a une toxicité nettement inférieure à celle d'un même poids de l'un de ses composants pris isolément, tout en conservant une activité égale. (DECOURT).

Les comprimés de rodoproequine de 1 mmg. contiennent 0,005 de rhodoquine et 0,005 de proequine.

La rodoproequine a été utilisée dans la prophylaxie antipalustre en association avec la quinacrine ; nous allons étudier cette médication mixte.

V. -- L'ASSOCIATION TERNAIRE :

QUINACRINE RODOPREQUINE : LA PRÉMALINE

La rodoproequine a été associée à la quinacrine afin de réaliser une médication mixte à la fois schizonticide et gamétocide. Les comprimés de prémaline sont ainsi dosés :

Rodoproequine 0,01

Quinacrine 0,10 pour un comprimé.

La prémaline est utilisée dans la prophylaxie collective et dans la prophylaxie individuelle. Nous verrons plus loin les principes de la prophylaxie collective et les résultats obtenus par la médication mixte.

En prophylaxie individuelle, la prémaline peut-être utilisée : dans les cas d'épidémie violente, absorption hebdomadaire de 3 comprimés. Dans les cas d'endémo-épidémie de moyenne gravité la prémaline pourra être absorbée une fois tous les jours seulement. (DECOURT).

CHAPITRE III

L'ORIENTATION ACTUELLE DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME

L'apparition de la médication synthétique a profondément modifié la thérapeutique et la prophylaxie du paludisme. La découverte des médicaments gamétocides permettant d'agir sur les formes sexuées des parasites et d'empêcher leur évolution chez le moustique d'une part, l'échec de la prophylaxie causale, d'autre part, ont mis au premier plan la stérilisation des porteurs de germes.

A l'heure actuelle la méthode qui semble la plus en faveur est celle qui combine la prophylaxie clinique des indemnes à la stérilisation du réservoir du virus « Méthode d'éradication qui combine à une thérapeutique visant à la stérilisation du réservoir de virus la prévention de la propagation de la maladie ». (SICAULT et MESSERLIN).

TANON dans la préface du travail de SZEKER sur « l'influence des différents traitements sur les rechutes du paludisme » écrit : « Jusqu'ici on n'envisageait dans la prophylaxie du paludisme que le traitement des malades au moment de l'accès qu'on réveillait au besoin, et la destruction des moustiques. Maintenant il apparaît que ce dernier mode de lutte doit passer au second plan et qu'il soit plus simple et moins dispendieux de détruire le parasite dans l'organisme de le rendre incapable de se multiplier dans le corps du moustique, c'est-à-dire de stériliser complètement les porteurs de germes (TANON). Ainsi il semble qu'actuellement la lutte contre le réservoir de virus soit passée au premier plan dans la prophylaxie du paludisme.

Ed. et Et. SERGENT défendent depuis des années cette idée, nous sommes heureux aujourd'hui de leur rendre cet hommage.

En dehors de la quininisation du réservoir de virus, une nouvelle méthode de prophylaxie collective basée sur une médication mixte a été expérimentée au cours de ces dernières années.

L'administration quotidienne de quinine représente une dépense considérable, elle a pu rendre des services appréciables dans des collectivités organisées ou restreintes, elle n'a jamais pu être appliquée à la population entière d'une région endémique encore moins arrêter une grande épidémie palustre.

De plus, en supposant que la méthode puisse être appliquée, elle a peu de chance d'être efficace. (SINTON.)

Une méthode chimioprophylactique en effet ne peut devenir une arme de premier plan dans la lutte antipaludique que si elle répond aux conditions suivantes :

a) être applicable à toute une population sans provoquer une gêne intolérable pour celle-ci, donc être au maximum hebdomadaire et ne provoquer aucun trouble ;

b) être efficace quel que soit la virulence de l'épidémie et les surinfestations qui la déterminent.

c) être d'un prix de revient assez bas pour permettre son application sur une grande échelle ;

d) ne pas réclamer un personnel infirmier spécialisé trop nombreux. (DECOURT.)

Les conditions précédentes sont évidemment sévères, elles expliqueraient, toujours d'après DECOURT, l'échec de la quinine dans la lutte collective contre les grandes endémies palustres.

LA PROPHYLAXIE COLLECTIVE PAR LA MEDICATION MIXTE :

L'emploi de la médication mixte, c'est-à-dire schizonticide et gamétocide, permet une meilleure protection de la population traitée puisqu'elle empêche le porteur de germes d'être contagieux, supprimant ainsi le danger des infestations massives capables de déborder la prophylaxie schizonticide pure. (Ch. HENRY.)

De nombreuses expériences ont été effectuées en Tunisie au cours des dernières années dans le but de déterminer l'association médicamenteuse la plus favorable à employer, et le rythme de la prophylaxie mixte collective.

Grâce à l'organisation de la lutte antipaludique tunisienne, ces essais n'entraînèrent aucune difficulté matérielle. Les secteurs de

quininisation habituelle devinrent simplement des secteurs de prophylaxie. (Ch. HENRY.)

Les expériences de Ouchtata, en 1934, amenèrent les constatations suivantes : l'association médicamenteuse la plus favorable est le mélange ternaire : quinacrine rodopréquine.

De nouveaux essais furent effectués en 1935 par DECOURT, MARINI et HENRY à Menzel Temime (Cap Bon tunisien) et à Oued Zerga.

Sans entrer plus avant dans les détails de ces essais, nous donnerons ici les conclusions de DECOURT quant au rythme de la prophylaxie.

DECOURT a proposé deux rythmes de prophylaxie par la prémaline. La distribution tous les 10 jours : prophylaxie décadaire et la distribution tous les 15 jours : prophylaxie bimensuelle.

« La distribution bimensuelle de prémaline représente le rythme normal de la prophylaxie collective. Toutefois, au début, il peut être utile pour hâter la création de l'état réfractaire, de distribuer plus fréquemment.

a) Si la protection est établie dans une région à moyenne endémie, avant le début de l'épidémie palustre saisonnière, on commencera par distribuer la prémaline une fois tous les 10 jours. On passera à la prophylaxie bimensuelle suivant :

1° La densité anophélienne, une forte densité anophélienne comportant des risques plus grands de surinfestation doit faire conserver la prophylaxie décadaire ;

2° l'intensité des index parasitaires. Des index élevés indiquant une possibilité de contagion plus grande entraînent naturellement une prophylaxie décadaire ;

3° le brassage plus ou moins actif de la population traitée, le nomadisme entraînant des dangers de contagion plus facile pour la population traitée. En moyenne on passera à la prophylaxie bimensuelle après un mois de prophylaxie décadaire.

b) Si la protection est établie en région de très forte endémie ou au cours d'une épidémie violente, on distribuera la prémaline une fois tous les deux jours pendant six jours. Puis une fois par semaine pendant un mois. On passera ensuite au rythme bimensuel. » (DECOURT.)

Appliquant la méthode de DECOURT au cours d'expériences sur la prophylaxie du paludisme réalisées au Maroc, SICAULT et MESSERLIN ont obtenu des résultats favorables. Sur 195 porteurs de parasites suivis régulièrement, ces auteurs ne constatèrent qu'une seule rechute pendant les 5 mois que dura en moyenne l'application du traitement prophylactique, et aucune rechute pendant les mois qui suivirent.

En Indochine CANET a appliqué la même méthode au cours d'expériences réalisées dans plusieurs villages de coolies travaillant dans les plantations de caoutchouc des Terres Rouges. Malgré des résurgences nombreuses les rechutes diminuèrent rapidement comme le montre le taux hebdomadaire des invalidités.

CONCLUSION

Nous nous sommes efforcés, au cours des pages qui précèdent, de présenter un exposé aussi impartial et aussi critique que possible de la valeur des différentes modalités de la chimioprophylaxie.

Nous avons montré les résultats bons ou mauvais obtenus avec les principaux composés utilisés jusqu'à ce jour.

Pour chaque méthode nous avons inscrit au passif comme à l'actif tout ce que nous avons pu démêler dans une littérature aussi touffue qu'abondante et souvent hérissée de contradictions.

Que va-t-il résulter de cet essai de synthèse ?

En nous gardant de toutes les préventions injustifiées comme de tous les emballements prématurés, il semble qu'on puisse déduire de l'ensemble des faits exposés les conclusions suivantes :

1° La chimioprophylaxie du paludisme peut s'exercer en deux points principaux du cycle parasitaire :

a) A l'entrée chez le malade. Prophylaxie causale ou prophylaxie clinique visant soit à la destruction des sporozoïtes inoculés, soit à la création d'une prémunition d'emblée ;

b) A la sortie de l'hématozoaire hors du corps du sujet. Stérilisation du réservoir de virus, destruction des gamètes infectés. Stérilisation des gamètes non détruits.

2° Les médicaments utilisés jusqu'à ce jour n'ont pas tous la même valeur ni les mêmes indications.

La prophylaxie causale dans l'état actuel de la chimiothérapie paraît à peu près irréalisable. Le médicament le plus actif, la proequine ne la produisant qu'à des doses trop voisines de la dose toxique.

La prophylaxie clinique ou mieux la prémunition d'emblée pourra être réalisée avec la quinine, la quinacrine et l'association quinquinaquine-proequine.

Enfin la stérilisation du réservoir de virus sera obtenue par les diverses associations médicamenteuses :

Quinioplasmine

Quinacrine proequine

Quinacrine rhodoquine

Prémaline.

En attendant que de nouvelles recherches permettent un choix définitif dans cette liste, le médecin qui voudra entreprendre cette stérilisation du réservoir de virus, pourra mettre en jeu, selon les conditions locales, telle ou telle de ces associations en s'inspirant des résultats que nous venons d'exposer.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBATUCCI. — La querelle de la quinine préventive. **Presse médicale**, 1932, p. 704.
- ABRAMI. — Le paludisme primaire en Macédoine et son traitement. **Presse médicale**, 1917, p. 161.
- ABRAMI et SENEVET. — Paludisme et novarsénobenzol. **Bull. soc. path. exot.**, 1920, XII, pp. 264-266.
- AKIL MOUKTAR. — Sur les nouveaux médicaments antimalariques. **Les Balkans, Athènes**, 1934, pp. 254-258.
- APPOSTOLLON (M. et Mme). — Paludisme et cacodylate de soude. **Presse médicale**, 1932, p. 540.
- ARAOZ ALFARO. — Orientation and present state of antimalarial work. — **Semana med.**, 1926, vol. 33, pp. 117-126.
- AUBRY, DUMOLARD et SENEVET. — Paludisme. — **Encyclopédie médica-chirurgicale. Maladies infectieuses**, 1935, VII.
- BÆRMANN et SMITH. — Ueber plasmochin. **Geneest gyds woor Neederl. mdie**, 1927, p. 87.
- BAGUE CEARD DEKESTER et MELNOTTE. — Essais de traitement du paludisme par la cinchonine. — **Ann. Inst. Past. Alger**, 1925, III, pp. 352-354.
- BARROWMAN. — La chimiothérapie dans la lutte contre le paludisme. **The Malayan Med. Journ.**, 1933, vol. 8, pp. 163-168.
- BLAZE et SIMEONS. — Preliminary observations on a new soluble atabrin Compound. **Indian Med. gazette. Calcutta** 70, 1935, p. 435.
- BARBER KOMP et NEWMAN. — The effect of small doses of plasmoquine on the viability of gamétocytes. — **Public. Health report** 1929, T. XLIV, pp. 1409-1412.
- BARBER RICE et BROWN. — Malaria studies on the Fireston rubber plantation in Liberia westapica. — **Americ. Jl. Hyg.** 1932, May, vol 15, pp. 601-633.

- BENARROCH et BOOS (Ph.). — Le traitement de la malaria par l'atebrine. — **Acad. Nat. Med. Caracas. Rapport aux assises** du 28 juillet 1930.
- BERNY et NICOLAS. — Note sur la campagne antipaludique effectuée en 1936 à la Crique Anguille (Guyane Française) avec la médication mixte quinacrine-rhodoquine. **Bull. soc. Path. exot.** 1936, T. XXIX, pp. 870-873.
- BOYE (R.). — Action comparative du quiniostovarsol et de la quinine dans la fièvre quarte. **C.R. Académie des Sciences**. Séance du 24 juillet 1926, pp. 325-328.
- BROSNIS (O.T.). — The rôle of plasmochine in sanitation. **19^e rapport annuel de la United Fruit Company Medical département**, 1930, p. 75.
- BRUCE, DELPS et JANTZEN. — Clinical experiences with atebrin. — **U. Fruit C^e Med. dép.**, 1931, page 69.
- CARNOT. — Conduite du traitement du paludisme. — **Société Médicale** 1925.
- CHARRON (E.). — Sur un nouveau dérivé de la quinine à action gamétocide. — **Société de Méd. et Hyg. trop.**, 26 janvier 1933.
- CIUCA et ALEXA. — Traitement de la malaria par le stovarsol. **Bull. soc. path. exot.**, 1926, XIX, pp. 180-185.
- CIUCA, IRIMESCO, MANOLIU, ALEXA et CONSTANTINESCO. — Essais comparatifs sur l'action thérapeutique de la cinchonine, de la quinine et du quinetum dans la malaria. **Bulletin soc. path. exot.**, 1925, XVIII, pp. 770-772.
- CLEMESHA (Wesley). — Further note on antimalaria measures on the travancore tea companies estates. **The Indian. Med. gazette**, nov. 1931, pp. 618-625.
- CLEMESHA et MOORE. — Five years antimalaria measures on the travancore tea companies estates. **Indian med. gaz.** 1931, vol. 65, pp. 671-683.
- COLLIGNON (E.). — Quinisation des réservoirs de virus paludéens en Algérie. **Bull. soc. path. exot.**, 1936, XXIX, pp. 1090-1093.
- CORDES (W.). — **Archives fur. Schiff. U. tropen Hygiene**. T. 32, 1928.

- CORDES et DE LA TORRE. — Firth experiences with atebrin. — **U. Fruit. C^e Med. dep.**, 1931, page 51.
- CORNELSON. — Les médicaments synthétiques dans le traitement et la prophylaxie du paludisme. **Revista stîntelor Med. Bucarest**, 23 nov. 1932.
- DE LA CAMARA et MORALEDA. — **Doc. ch. malaria/151 Société des Nations**, 1931.
- DE MELLO et DE AZEVEDO. — Action de l'atebrine. — **Bull. Soc. path. ext.**, 1932, XXV, pp. 878-880.
- DECOURT (Ph.). — Action comparée de la quinine et de divers corps synthétiques sur les gamètes du *Pl. falciparum*. — **Bull. soc. path. exot.** 1934, XXVII, pp. 243-250.
- DECOURT (Ph.). — Etude sur la prophylaxie collective du paludisme. — **Bull. Soc. path. exot.** 1935, XXVIII, pp. 176-183.
- DECOURT (Ph.). — Etude sur la toxicité de la proequine et de la rhodoquine. — **Bull. Soc. path. exot.** 1936, XXIX, pp. 328-336.
- DECOURT, VILLAIN, MARINI et DUPOUX (R.). — Prophylaxie collective du paludisme effectuée en 1934. — **Arch. Inst. Past. de Tunis** 1936, XXV, fasc. 2, pp. 154-199.
- DECOURT, MARINI et HENRY (Ch.). — Expériences de Menzel Temime. — **Bull. Soc. path. exot.** 1936, XXIX, pp. 160-166.
- DECOURT, DUPOUX et Ch. HENRY. — Prophylaxie collective à Oued-Zerga. — **Bull. Soc. path. exot.** 1936, XXIX, pp. 490-496.
- DEEKS. — 19^e rapport annuel de la **United Fruit Company Medical department**, 1930, p. 72.
- DIXON. — Six cents cas de paludisme traités par la plasmochine et la quinine. — **Journ. of the roy. army med. corps**, juin 1933, pp. 431-440.
- DUNCAN. — Atebrin un the treatment of malaria in Malayan States. — **Malayan Med. journ.** 1933, vol. VIII, pp. 79-85.
- FARINEAU (M. E.). — La lutte contre le paludisme dans les colonies françaises. — **Ann. de Méd. et de Pharm. colon.**, 1935, vol. 33, pp. 929-969.
- FARINAUD (M.) et MOREAU (L.). — La prophylaxie du paludisme

- par médicaments synthétiques en Indochine. Expériences en zone hyperendémique. — **Bull. soc. path. exot.** 1937, XXX, pp. 298-301.
- FISHER et WEISE. — Ueber wirkungen des plasmochin. — **Deut. Med. Woch.** 1927, n° 33-34.
- FLYE SAINTE MARIE. — Essais thérapeutiques du Totaquina effectués à Fès. — **Arch. Inst. Past. Alger**, 1935, T. XIII, pp. 210-212.
- FOLEY (H.), CATANEI, BROUARD (M.) et LEBLANC. — Action du Stovarsol sur le Plasmodium vivax. — **Bull. soc. path. exot.**, 1925, T. XXVII, pp. 554-558.
- FOURNEAU (E.), M. et Mme TREFOUEL (J), BOVET et Mlle BENOIT (G). — Contribution à la chimiothérapie du paludisme ; essais sur les calfats. — **Annale Inst. Past.**, Mai 1933, pp. 731-740.
- FROILANO DE MELLO et BRAS DE SA. — La plasmoquination en masse des localités malariennes et ses résultats prophylactiques. — **Bull. soc. path. exot.**, 1931, XXIII, pp. 649-653.
- FROILANO DE MELLO et VERNENCAR (H.). — Effet du traitement par smalarina cremonese sur six malades atteints de malaria chronique avec récives. — **Bull. soc. path. exot.**, 1927, XIX, pp. 323-325.
- GREEN. — Rapport sur 50 cas de paludisme traités par l'atebrine. **Lancet** 1932, n° 5668, p. 826.
- HAMILTON. — Quinine préventive. — **Jl. of the royal army med. corps** fevrier 1921, pp. 365-368.
- HANSHELL (H.M.) — The prévention of subtertian malaria failure of quinine. — **Trans. Roy. soc. trop. Med. et Hyg.** 1924, vol. 18, pp. 57-62.
- HANAFIN. — La plasmochine dans la prophylaxie de la malaria. — **Journ. of. roy. army med. corps** juin 1933, pp. 422-425.
- HECHT. — Pharmacologie de l'atebrine. — **Arch. f. exp. pathologie U. pharmacologie** 1933, T. 85, n° 2 et 3.
- HECKENROTH et RAYNAL. — Sensibilisation à la quinine. — **Marseille Medical**, décembre 1932, p. 435.
- HENDERSON. — Atebrin in the treatment of malaria in the Sudan. **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.** 1933, XXIII, pp. 285-290.

- HENRY (Ch). — Le Paludisme en Tunisie. — **Thèse Paris** 1936.
- HOOLE (G.). — The Ceylan malaria epidemic 1934-35. Report by the director of medical and Sanitary services. — **Colombo**, september 1935.
- HOOPS. — Observations on the cure of malaria with atebrin. — **Brit. Med. Journ.** 1933, n° 3779, pp. 993-995.
- JAMES NICOLL et SHUTE. — On the prevention of malaria with plasmoquine. — **The Lancet**, 1931, n° 5633, pp. 341-350.
- JAMES NICOLL et SHUTE. — Experimentally produced malaria. — **Proc. of the Roy. soc. of Med.** June 1932. XXV, pp. 1153-1160.
- JAMES. — La chimioprophylaxie de la malaria. — **Bull. officiel int. d'Hyg. publique**, 1931, XXIII, p. 2175.
- JAMOT (E.). — Quinisation curative au Cameroun. — **Bull. soc. path. exot.** 1929, XXII, p. 560.
- JARVIS (OD). — Further researches in to the treatment of clinique benigne tertian malaria with plasmoquin and quinine. — **The Indian Journ. of Med. rech.** 1932, XX, n° 2, p. 627.
- JARVIS (OD). — Résultats de la thérapeutique antipalustre. — **Journal of Roy. Army Med. Corps**, 1932, vol. 59, pp. 253-258.
- KIKUTH. — Uber die chemotherapeutische wirkung des Atebrin. — **Deuts. Med. woch** 1932, page 530.
- KINGSBURY. — Psychoses in cases of malaria follying exhibition of atebrin. — **Lancet London**, nov. 3, 1934.
- KINGBURY et RUSSEL AMIES. — Plasmoquine prophylaxie. — **Bull. for the Int. for Med. Rescarch Federated Nalay States** n° 3, 1931, p. 330.
- KIJGER. — La quinine prophylactique. — **Antimalarial advision Commission**. — Mai 1923.
- KIJGER et MER. — Studies on Malaria. — **Transcat. of. the. Royal Soc. Of. trop. Med. and Hyg.** 1931, pp. 121-124.
- KNOWLES. — The synthetic antimalaria compound. — **Sudrau med. gaz.**, 1933, Tome 57, pp. 339-345.
- KROUCH. — La prophylaxie du paludisme par les dérivés de la dihydroquinamine. — **Thèse Paris** 1934.

- LABUSCHAGNE. — L'atebrine médicament antipaludéen. — **South african méd. journ.** 1933, vol. VII pp. 332-338.
- LEGENDRE (J). — Quinine préventive. — **Bull. soc. path. exot.** 1924, XVII, pp. 875-876.
- LEGENDRE (J). — Essais de traitement par le quiniostovasol des indigènes de Madagascar. — **Bull. soc. path. exot.** 1933, Tome XXVI, pp. 244-248.
- LEGENDRE et CIENFUEGOS. — Sur quelques essais de traitements nouveaux du paludisme. — **Bull. soc. path. exot.** 1927, Tome XX, pp. 456-460.
- LEGER (M). — Les succédanés de la quinine dans le traitement du paludisme. — **Presse médicale** 1933, p. 844.
- LEGER (M) et BEDIER (E). — Résultats d'un essai de prophylaxie quinique du paludisme à Dakar. — **Bull. soc. path. exot.**, 1923, Tome XVII, pp. 101-104.
- LEVIERATOS et PANAITOPOULOS. — A propos du traitement du paludisme par l'atébrine. — **Asklipios**, 1933, n° 12.
- LINDBERG. — Trait. préventif par la plasmochine dans un milieu de haute endémicité palustre. — **Bull. soc. path. exot.** 1932, XXV, pp. 912-913.
- LIESERMANN. — Plasmochine dans le traitement du paludisme. — **II^e congrès du paludisme, Alger**, 1930.
- LOP. — Le problème de la quino-résistance. — **Marseille médical**, 1932.
- MAAREK (M). — Les dérivés de la dihydroquinamine dans le paludisme. — **Thèse Paris**, 1934.
- MACPHAIL (N. P.). — Pasmochin in malaria prevention in guatemala. — **99^e rapport de la U. F. Cie, Médical depart.** 1930.
- MANIFOLD (J). — Treatment of bénign tertian malaria. — **Journ. of Roy. Army med. corps**, n°s 5-6, 1931.
- MAGITOT et OFFRET (G). — Troubles visuels et hypertension artérielle retinienne dans une intoxication quinique. **Presse méd.** 1936, pp. 753-754.
- MANSON-BAHR. — Quinine in the treatment of malaria. — **Lancet**, 18 avril 1931, p. 541.

- MANSON-BAHR. — the action of plasmoquine in malaria. — **Proceed. of the Roy. Soc. of Med.**, 1927, vol. 20, p. 240.
- MARCHOUX. — Action de l'arsenic dans la fièvre tierce. — **Ann. de l'inst. Past. Paris**, 1925, XXXIX, pp. 197-208.
- MASSIAS. — Le 710 et le quiniostovarsol dans le traitement du paludisme à *Pl. vivax* et *procox*. — **Bull. soc. path. exot.**, 1933, XXVI, pp. 433-434.
- MAZZA et SALVADOR. — 30 paludéens traités par la quinine. — **Sept. Reum. Argentin de Patol. del Norte** 1932, 2^e partie p. 869.
- MEMI et SCHULEMANN. — La plasmochine. — **Revista di Malariologia**, 1927, p. 443.
- MISSIROLI. — La quinoplasmine dans la prophylaxie du paludisme. — **S.D.N. Doc. Ch. Mal.** 196, 1933.
- MONIER. — Essais thérapeutiques du 710 F. — **Bull. soc. path. exot.** 1931, XXIV, pp. 97 et 382.
- MONIER. — Association du 710 F. avec la quinine et le stovarsol. — **Bull. soc. path. exot.** 1931, XXIV, pp. 378-380.
- MONIER. — Essais d'un dérivé de la quinoléine (664 F). — **Bull. soc. path. exot.** 1931, T. XXIV, p. 93.
- MONIER. — Résultats obtenus en 1935 avec quelques médicaments au dispensaire antipaludique de Tananarive. — **Bull. soc. path. exot.** 1936, XIV, pp. 919-922.
- MOUSHITA, MYAHARA et ISHIOKA. — Recherches sur le traitement du paludisme (XIII^e information). **Terwan I. gakkai**, 18 nov., 1933.
- MULHENS. — **Beihefte z. arch. f. schiffs. u. Tropenhyg.**, 1926, n° 3.
- MULHENS. — **Doc. Ch. Malaria/186**. — **Société des Nations**, 1932.
- MULHENS et FISHER. — Traitement du paludisme par l'atébrine. — **Arch. Schiff. Trop. Hyg.** 1932, n° 36, pp. 196-200.
- MULHENS et NOCHT. — Traitement du paludisme par la plasmochine. — **II^e congrès du paludisme, Alger**, 1930.
- NAPIER et DAS GUPTA. — L'atébrine dans le paludisme. — **Ind. Med. gazette** 1932, T. 67, pp. 181-186.

- NEZIC. — L'atébrine médicament antipalustre. — **Arch. P. Schiffs. u. Trop. Hyg.** n° 9, sept. 1933.
- PELTIER. — Rapports sur les questions étudiées par la commission du paludisme de la S.D.N. réunie à Alger. — **Ann. de Med. et Pharm. Colo.** 1931, XXIX, pp. 171-174.
- PETER. — Action de l'atébrine sur la paludisme naturel. — **Deut. Med. woch.** 1932, n° 14, pp. 533-536.
- PINTO. — L'azione die piccole dosi di plasmochina sui gamétociti della malaria. — **Revista di malarialogia**, 1930, pp. 540-545.
- PITTALUGA. — Tratamiento del paludismo. — **Trabajos**, n° 16 à 19, 1933.
- RAFAEL COMENGE GERPE. — Radio activité de la quinine. — **El Siglo Medical, Madrid** 1914.
- RAGIOT (Ch) et MOREAU (P). — Hématurie quinique-quinacrine. — **Bull. soc. path. exot.** 1936, XXIX, pp. 496-498.
- RAGIOT (Ch.) et ROBIN (L.). — Essais sur le traitement du paludisme. **Bull. soc. path. exot.** 1934, XXVII, pp. 426-431.
- RAYNAL. — Traitement du paludisme par le quiniostovarsol. — **Marseille médical**, 1929, p. 434.
- RAVAUD. — **Syphilis amibiase paludisme.**
- RAWNSLEY. — Quinine préventive. — **Jl. of the royal Army med. corps**, oct. 1918.
- RIEUX. — Quinine préventive. — **Bull. soc. path. exot.** 1923, XVI, pp. 81-82.
- RIOU (M), GOURRY (N), Mlle (S) HUSSENET. — Le paludisme à Dakar. — **Bull. soc. path. exot.** 1934, XXVII, pp. 579-586.
- ROEHL. — Etude expérimentale de l'atébrine. — **Bechef tez Arch. schiffs u tropenhyg.** 1927, n° 1.
- SADI DE BUEN. — La prophylaxie du paludisme. — **Commission du paludisme de la S.D.N.**, janvier 1929.
- SAUTET. — Traitement du paludisme par le 710 et le 574 associés ou non à la quinine ou au quiniostovarsol. — **Bull. soc. path. exot.** 1932, XXV, pp. 1074-1075.

- SAUTET. — A propos du traitement du paludisme par les dérivés de la dihydroquinamine. — **Bull. soc. path. exot.**, 1937, XXX, pp. 461-463.
- SCHULEMANN. — Ulber plasmochin eine gegen die malaria ain fektion. — **Vedi munch. med.** 1937, pp. 390.
- SERGEANT (A) et VOGT (P). — Action de la quinacrine et de la rhodoquine sur le Plasmodium procox. — **Comptes rendus des séances de la Société de Biologie** 1934, n° 10, pp. 1101-1102.
- SERGEANT (A) et VOGT (P). — Expérimentation du 915 F. dans la fièvre tierce maligne d'Algérie. — **Ann. Inst. Past. Alger**, 1934, XII, n° 1, pp. 13-20.
- SERGEANT (A) et VOGT (P). — Essais thérapeutiques du Totaquina effectués à l'hôpital de Marengo. — **Ann. Inst. Past. Alger**, 1935, T. XIII, n° 2, pp. 205-210.
- SERGEANT (Ed. et ET). — Emploi préventif de la quinine. — **Bull. soc. path. exot.** 1925, XVIII, pp. 29-40.
- SERGEANT (ET.). — La cinchonidine et les splénomégaties palustres. — **Ann. Inst. Past. Alger** 1924, II, p. 178.
- SERGEANT ET) et CATANEI (A). — Sur l'action de la quinine de la cinchonine et de la cinchonidine. — **Bull. Soc. path. exot.** 1962, XIX, pp. 185-187.
- SERGEANT Ed. et ET) et CATANEI (A). — Etude expérimentale du paludisme des oiseaux à Plasmodium relictum. — **Bull. soc. path. exot.** 1924, XVII, pp. 455-458.
- SERGEANT (Ed. et ET), CATANEI (A), TRENSZ et SERGEANT (A). — Etude du 710 F. sur le paludisme des oiseaux. — **Ann. Inst. Pasteur**, 1931, XLVII, pp. 57-65.
- SERGEANT (Ed. et ET), TRENSZ et VOGT (P). — Essais du 710 F. dans le traitement du paludisme à plasmodium procox. — **Arch. Inst. Past. Alger** 1930, XXX, pp. 864-866.
- SEWEL et Mac GREGOR. — Quinine préventive. — **Jl. of the roy. Army. med. corps.**, février 1920.
- SICAULT et DECOURT. — Observations sur 25 paludéens traités par la rhodoquine. — **Bull. soc. path. exot.**, 1932, XXV, pp. 146-150.

- SICAULT et DECOURT. — Observations sur 17 paludéens traités par le 574 F. — **Bull. soc. path. exot.**, 1934, XXVII, pp. 144-148.
- SICART. — Contribution à l'étude de la quinocrine, essai sur la dose minima. — **La Tunisie médicale**, 1934, pp. 121-134.
- SINTON (J. A). — La diméplasmine dans le traitement du paludisme. — **Indian Jl. of med. resear.**, 1930, vol. XVIII, n° 3.
- SINTON et BIRD. — Studies in malaria. — **Indian. Jl. of med. Resarc.**, 1928, vol. XVI, n° 1, pp. 159-170.
- SIOLI. — Sur l'action de l'atébrine dans le paludisme inoculé des paralytiques. — **Deut. med. woch.**, 1932, vol. 67, p. 531.
- SILVA (S). — The ceylan malaria epidemic. — **Colombo, september**, 1935.
- SINTON (J. A) — Quelques remarques suggérées par le 3° rapport de la Commission du paludisme. — **Bull. trimest. de l'organ. de l'Hygiène**, vol. IV, n° 4, décembre 1935.
- SLATINEANU, BALTEANU et ALEXA. — Recherches comparatives sur l'action thérapeutique de la quinoplasmine du quiniostovarsol et de la quinine. — **Arch. Roumaine de path. exp. et de microb.**, 1932, TV, n° 1, pp. 209-212.
- SICAULT et MESSERLIN. — Note sur les prophylaxies médicalementes du paludisme au Maroc. . . **Bull. soc. path. exot.**, 1936, XXIX, pp. 1006-1010.
- SOERNO. — La prophylaxie du paludisme. — **Thèse Batavia**, 1932.
- SOESILO (R). — Atebrin in malaria prophylaxis. — **Trans. Roy. soc. Trop. med. et Hyg.**, 1934, vol. 27, pp. 421-423.
- SOESILO (R) et GILBERT (A). — Report about malaria prophylaxis with atebrin. — **Meded. Nederl. Indië 1934**, vol. 23, n° 1, pp. 5-7.
- STEPHAN TARA. — Sur l'emploi de la dihydroquinamine. — **Revue de med. et Hyg Trop.**, 1933, XXV, pp. 247-250.
- SULDEY (Ew). — Du traitement du paludisme par la Smalarina Cremonese. — **Bull. soc. path. exot.**, 1926, XIX, p. 431.
- SUR-SARKAR et BANEYL. — Plasmochin as a malaria gamétocide — **The Indian med. gazette**, sept., 1932.

- SWELLENGREBEL (W) et DE BUCK (A). — Prophylactic use of plasmoquine. — **Proc. Roy acad. Sci. Amsterdam**, 1931, vol. 34, pp. 1216-1220.
- SZEKER (A). — Influence des différents traitements sur le taux des rechutes dans paludisme. — **Thèse Paris 1936**.
- TANON (L). — Le paludisme en France. — **Vie médicale** 25 avril, 1931.
- TANON, CAMBASSEDES et DECOURT. — Enquête sur le traitement du paludisme. — **Rev. med. Hyg. Trop.** 1931, pp. 62-68.
- TAREJEW (E), EPTÉIN, GANTAEVA, RASKIN et BOLOTINA. — Essais thérapeutiques du plasmocide dans le paludisme. — **Bull. soc. path. exot.** 1933, XXVI, pp. 1037-1040.
- THONNARD, NEUMANN et LEDOUX. — The treatment of malaria with erion. — **U.F.C. med. depart.** 1931, pp., 57-60.
- VAN SLYPE. — Atebrin Mussonate. — **Bull. soc. path. exot.** 1935, XXVIII, pp. 701-702.
- VAN DEN BRANDEN. — Essai de prophylaxie quinique de la malaria à Léopoldville. — **Ann. soc. Belg. de med. Trop.** 1923, vol. 3, pp. 37-44
- VASSILOPOULOS. — A propos du traitement par l'atébrine. — **Asklipios**, 1933, n° 12.
- WARRINGTON YORK et MACFIE. — Chinin in prophylaxis of malaria. — **The Lancet**, nov. 1925.
- WENYON. — Malaria in macedonia. — **Journ. of Roy. Army med. corps**, 1921, vol. 37, pp. 82-90.
- WYNN. — Atebrin and plasmochin in treatment of malaria. — **Mississippi Doctor**, nov. 1933, pp. 23-30.
- YANN TANGUY. — La thérapeutique du paludisme. — **Revue coloniale med. et chirurgie**, avril 1936, pp. 420-425.
- ZAPOROJAN. — Plasmochin in combaterea si prophylaxia malariai. — **Romonio med.** n° 15, 1938.
- ZIEMANN (A). — Die malaria. — **Barth. Leipzig**, 1918.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
Introduction	11
Chapitre I. — Les buts de la chimioprophylaxie	12
Chapitre II. — L'arsenal thérapeutique.	13
Le quinquina.	13
La quinine	14
Action stérilisante	16
Action prophylactique	21
Toxicité	27
Les alcaloïdes du quinquina	29
Les alcaloïdes totaux.	31
Les arsenicaux	35
Les dérivés à base d'antimoine	40
Les dérivés de la quinoléine	41
La plasmochine	41
Action stérilisante	44
Action antiporogonique	47
Action préventive	49
Toxicité	51
La rhodoquine.	55
Le 574 F.	59
Le 915 F.	59
Le 664. Le plasmocide.	60
Les dérivés de l'acridine	61
La quinacrine	61
Action stérilisante	65
Action préventive.	70
Toxicité	71
Le mussonate d'atebrine	74
Les dérivés de la dihydroquinamine	75
Les associations médicamenteuses	80
La quinoplasmine	80
La quinacrine-proéquine	84
La quinacrine-rhodoquine.	86
La rodopréquine	87
La prémaline	88
Chapitre III. — L'orientation de la chimioprophylaxie	89
Conclusion.	93
Bibliographie	95

Vu : le Président de Thèse,

Alger, le 2 Avril 1938

SENEVET.

Vu : Le Doyen,

LEBLANC.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 6 Avril 1938

, Le Recteur,

Pour le Recteur et par ordre :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

ROUYER.

